AUS DEM RHEINISCHEN LANDESKRANKENHAUS
DÜSSELDORF
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K. Heinrich

DAS DEPRESSIVE SYNDROM BEI SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Doppelblindversuch mit Maprotilin im Vergleich zu Chlorimipramin

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erhard Meier-Böke

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

AUS DEM RHEINISCHEN LANDESKRANKENHAUS DÜSSELDORF
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K. HEINRICH

DAS DEPRESSIVE SYNDROM BEI SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Doppelblindversuch mit Maprotilin im Vergleich zu Chlorimipramin

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Erhard Meier-Böke

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent:
gez.: Prof. Dr. K. Heinrich

Korreferent:
gez.: Prof. Dr. Freund

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Bild und Verlauf des depressiven Syndroms	3
Die pharmakogene Depression	4
Die morbogene Depression	7
Individualdisposition und Umwelt	8
Die Therapie des Depressiven Syndroms	10
Die untersuchten Medikamente	
Maprotilin	12
Clomipramin	13
Methodik	14
Die Gruppe der Patienten	18
Die Ergebnisse	
Verlauf nach Hamilton-Ratingskala	19
Verlauf nach AMP-System mit graphischen Darstellungen	20
Verlaufsbeobachtung nach Imich	25
Verlauf nach Depressionsselbstbeurteilungsskala (graphische Darstellungen)	27
Korrelation zwischen den Ratingskalen	29
Vergleich der Verläufe unter beiden Medikamenten	30
Die Krisensituationen	32
Verlauf der Suizidalität unter der Behandlung	35
Krisenzahl suizidaler und nicht suizidaler Patienten (Tabelle)	37
Kasuistik	38
Diskussion	39
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	52

Digitized by the Internet Archive
in 2026

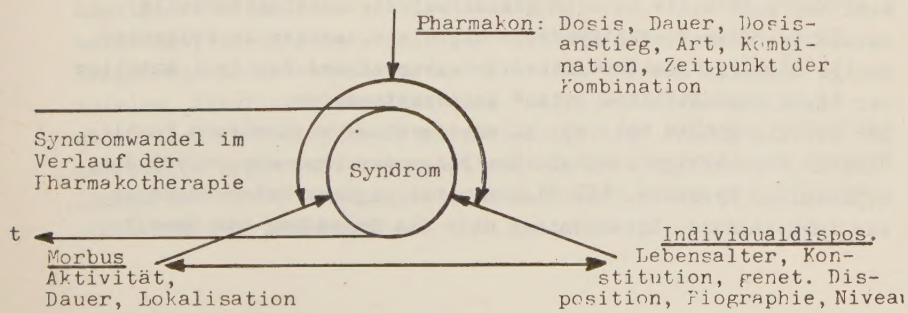
https://archive.org/details/IA41538106_0130

Einleitung:

Mit dem Beginn der neuroleptischen Ära hat offensichtlich die Beobachtung von depressiven Symptomen bei der Behandlung von schizophrenen Patienten zugenommen, wenn auch depressive Störungen schon vorher bei spontan verlaufenden Schizophrenien gesehen wurden (43).

Hussar (77) berichtet über 1 Suizid pro Jahr unter seinen Patienten in der Zeit vor Einführung der Neuroleptika. In den ersten vier Jahren danach seien 11 Suizide vorgekommen. Entsprechendes äußern Cohen et al.(19). Dieses zeitliche Zusammentreffen lasse jedoch nicht unbedingt den Schluß zu, daß Neuroleptika durch ihre pharmakologische Wirkung an sich Depressionen bzw. Suizidalität erzeugen würden, zumal (19) im allgemeinen gerade die besonders schwer Erkrankten mit diesen Medikamenten behandelt würden. Faberow (27) weist auf den Wandel des therapeutischen Konzepts hin, der etwa gleichzeitig mit Einführung der Neuroleptika einsetzte und der zwar viele bis dahin verschlossene Türen zum Patienten öffnete, der aber auch das Risiko beispielsweise der Suizidalität erhöhte. Die Stationstüren konnten durchgängiger gemacht werden, als viel agitierte Patienten beruhigt und angepaßter wurden, die Bewachung wurde gelockert.

Was die Genese des depressiven Syndroms bei Schizophrenie betrifft, besteht weitestgehend Einigkeit darüber, daß es im Grunde keine monokausale Verständnismöglichkeit gibt. Vielmehr hat sich eine Theorie durchgesetzt, wonach die Trias Pharmakon-Morbus-Individualdisposition ätiologisch bedacht werden muß, wenn auch viele Autoren einem dieser drei Faktoren eine überwiegende Bedeutung zumessen. Helmchen und Hippius stellten die syndromgenetische Trias zusammenfassend dar (65).



Besonders eingehend hat sich Heinrich mit dem Phänomen beschäftigt, das er "Postremissives Erschöpfungssyndrom" nennt (52, 54, 55, 58, 63). Auch die von Weitbrecht geschilderte Dysthymie (116) hat ein ähnliches Bild: Nach Remission der psychotischen Symptome finde sich in etwa 80% der Fälle (Heinrich) ein Zustand der Herabgestimmtheit und Leistungsinsuffizienz, die Betroffenen seien dysthym, morös, antriebsgemindert, ängstlich, innerlich unruhig, müde, vermindert kontaktfähig, selbstunsicher, wenig belastbar, wobei der Anteil der einzelnen Symptome allerdings stark variieren könne. Ausgeprägte depressive Verstimmung wie auch warmherzige Traurigkeit seien selten. Die Mattigkeit der Symptomatik sei charakteristisch, es komme selten zu lebhaften affektiven Entäußerungen. Auffalend sei eine Reduktion des energetischen Potentials (21), eine dynamische Entleerung (82). Heinrich versteht das postremissive Erschöpfungssyndrom in Übereinstimmung mit Weitbrecht und Baeyer (7) als unspezifisches Reaktionsmuster, als eine der menschlichen Möglichkeiten der Überlastungsbeantwortung. Nicht zu verwechseln sei diese Erscheinung mit dem "schizophrenen Defekt", die geschilderte Ermattung sei grundsätzlich reversibel (55).
Hoff (73) macht darauf aufmerksam, daß depressive Bilder im Rahmen einer Schizophrenie leicht mit dem sogenannten akinetisch-hypotonen oder akinetisch-abulischen Syndrom verwechselt werden können. Die Unterscheidung psychischer Nebeneffekte von extrapyramidalen und vegetativen Symptomen sei überhaupt sehr schwierig, da man es in jedem Fall mit der psychischen Reaktion der ganzen Persönlichkeit zu tun habe. Zur Differentialdiagnose meint Simonson (108), ohne sichtbare somatische Nebenwirkungen sei die pharmakogene Depression von einer endogenen Depression nicht zu unterscheiden.
Wenn nun auch viele Autoren gerade auf die muktifaktorielle Genese des depressiven Syndroms hinweisen, sollen im Folgenden einige Gedanken aus der Literatur entsprechend den drei Anteilen der "syndromgenetischen Trias" angeführt werden.
Der weitaus größte Teil der zu diesem Thema vorhandenen Fachliteratur beschäftigt sich mit der Frage der Pharmakogenität des depressiven Syndroms. Das Ziel unserer eigenen Untersuchungen war insbesondere, Erkenntnisse über die Bedeutung von Umwelt-

faktoren zu gewinnen, also etwas zur Frage der Individualposition beizutragen.

Bild und Verlauf des Depressiven Syndroms

Entsprechend der Vielfalt der möglichen ätiologischen Faktoren und Verlaufsformen ist es nicht möglich, ein einheitliches Bild aus der Fachliteratur zu gewinnen.
In Verlaufsbeobachtungen wirdim allgemeinen der Zeitraum zwischen dem Beginn der neuroleptischen Therapie und dem Einsetzen der Depression angegeben. Dieser Zeitraum ist insofern wichtig, als nach Helmchen und Hippius (66) aus dem Manifestationszeitpunkt und aus den Begleitumständen mehr Hinweise auf die kausalen Faktoren zu gewinnen sind als aus dem Erscheinungsbild. Dieselben Autoren sprechen von einer Frühdepression bei deren Beginn etwa in der 4. bis 7,Behandlungswoche (65), von einer Spätdepression etwa im 4. bis 5. Behandlungsmonat.
Die Frühdepression äußere sich in einer vorwiegend reaktiven Symptomatik in Zusammenhang mit Problemen wie Milieuänderung, vermehrte Krankheitseinsicht, morbogene und pharmakogene Insuffizienz,somatische Störungen und anderes. Diese Form trete vorwiegend bei Patienten mit schubweise verlaufender, dynamisch-produktiver Psychose auf.
Die Spätdepression zeige mehr matte, dysphorische Bilder mit endogen-depressiver Symptomatik, die wie ein ins Depressive abgewandeltes Rezidiv der Psychose anmute und vorwiegend morbogen zu verstehen ist.
Im allgemeinen wird das depressive Syndrom jedenfalls nach Abklingen der produktiv-halluzinatorischen Symptomatik beobachtet (14,52,55,65,66,111). Daß es auch zum Suizid bei Schizophrenen häufiger erst nach der Remission kommt (27), sei hier nebenbei angeführt, wobei neben dem Beginn der Depression sicher auch Fragen der Suizidermöglichung durch die Remission eine Rolle spielen. Shanfield hat allerdings durch Untersuchungen an 44 schizophrenen Patienten festgestellt, daß die anfangs vorhandene depressive Symptomatik noch im Verlauf des psychotischen Schubes abnahm und in der postpsychotischen Periode keine neuen depressiven Symptome auftraten.

Die pharmakogene Depression

Bohacek (13) stellt sich den psychotischen Anteil der Persönlichkeitsstruktur in drei Schichten aufgebaut vor. Die oberste Schicht besteht im paranoid-halluzinatorischen, die mittlere im depressiven, die tiefste Schicht im manischen Syndrom. Durch Neuroleptika in kleinen Dosen, wie sie zum Beispiel bei der Langzeitbehandlung üblich sind, werde nun speziell die oberste, am leichtesten zugängliche Schicht entfernt, wodurch bei bestimmten Persönlichkeitsstrukturen das Depressive freigelegt werde (58). Bei der Insulin- und Elektroschockbehandlung komme es darum nicht zur depressiven Verschiebung, weil durch deren grobe und tiefgreifende Wirkung alle Schichten der Psychose zerschlagen würden. Ähnliches werde durch Neuroleptika in sehr hohen Dosen erreicht. Neuroleptika führen zur unspezifischen Minderung des zentralnervösen Aktivitätsniveaus und betreffen Affektivität, Antrieb und Vigilitätstonus (Bente, 1o). Sie stellen einen Eingriff in den eigentlichen dynamischen Kern der Persönlichkeit dar und wirken nur unmittelbar auf die der psychischen Störung zugrundeliegenden Vorgänge. Heinrich weist auf die herabstimmende Wirksamkeit, auf die Verminderung der Handelns- und Erlebnisbereitschaft und des (52) psychokinetischen Antriebs hin, ebenso Floru et al.(31), der dabei an die Verminderung von synaptischem Dopamin durch präsynaptische Anhäufung infolge eines Feed-back oder Überlagerung mit dem Metabolismus anderer biogener Amine (Katecholamine und Serotonin) denkt. So müßten störkere Neuroleptika auch häufiger depressive Symptome erzeugen. Stark extrapyramidalmotorisch wirkende Neuroleptika scheinen stärkere depressiogene Potenz zu haben als schwachpotente Neuroleptika, die in niedriger Dosis gar einen antidepressiven Effekt besitzen (1,38,66 u.a.).
Cohen (19) sieht als biochemische Grundlage bei Reserpin-induzierten Depressionen die zentrale sympatholytische Aktivität, hervorgerufen durch Verlust des Gehirns an biogenen Aminen, speziell Noradrenalin und Serotonin. Angst spricht vom Syndromwandel der Psychose zur Mischpsychose: zunächst schizophrene, später depressive Phasen oder Übergang eines schizophrenen ins depressive Bild innerhalb einer Phase (3). Nach Huber ist, bedingt durch die neuroleptische Langzeitbehandlung, eine besondere

Verlaufsform der Schizophrenie vermehrt zu beobachten, wobei nach Jahren die spezifiscne Psychose mehr in den Hintergrund und der reine Defekt um so deutlicher zutage trete. (76).
Eine Reihe von Autoren äußert sich kritisch zur Annahme einer depressiogenen Wirkung von Neuroleptika. Helmchen, Hippius (67): Die unter Reserpin, mehr noch Haloperidol, Butyrylperazin und anderen stark extrapyramidalmotorisch wirkenden Pharmaka auftretenden agitiert-depressiven Syndrome stehen in unsicherem Zusammenhang mit dem Pharmakon. Auch andere Faktoren wie die psychische Einstellung des Kranken sind von Bedeutung. Cohen (19) konnte aus seinen Untersuchungen an 4o suizidalen und 4o nicht suizidalen schizophrenen Patienten lediglich schliessen, daß diese Medikamente einen der ursächlichen Faktoren, nicht einmal den wichtigsten darstellten (s.S. 9),
Auf die Frage, aus welchen Kriterien man auf eine Pharmakogenität schließen könne, antworten Helmchen und Hippius (65): Ein zeitlicher Zusammenhang, z.B. beim Auftreten der Depression 6-8 Wochen nach Beginn der neuroleptischen Medikation, spreche für die Bedeutung des Neuroleptikums, erst recht bei gleichzeitigem Auftreten von eindeutig pharmakogenen somatischen Begleiterscheinungen wie extrapyramidalmotorischen Symptomen. Die Pharmakogenität werde dadurch bestätigt, daß die Depression wenige Tage nach dem Absetzen des Medikamentes zurücktrete (68). Bilden sich die Symptome erst innerhalb einiger Wochen zurück, so sei zwar ein affektives Durchgangssyndrom anzunehmen (67), die Änderung der morbogenen Dynamik als Ursache neben dem Pharmakon wird jedoch bei zunehmend lockerem zeitlichen Zusammenhang wahrscheinlicher. Andererseits dürfe beim Persistieren der Symptome nach dem Absetzen der Therapie nicht einfach ein morbogener Defekt angenommen werden, der Syndromwandel zur Depression könne pharmakologisch induziert sein (62).
Bohacek (14) meint, als pharmakogen sei die Depression nur in Fällen aufzufassen, in denen früher nie depressive Episoden abgelaufen sind.
Beobachtungen im Einzelnen: Alcaron und Carney (2) stellten fest, daß einige Patienten nach Injektion von Fluphenazin für kurze Zeit schwer depressiv werden können. Die klinischen Zeichen sprächen auf Antidepressiva an. Sie weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß der Gewinn, den beispielsweise Fluphena-

zin (als Depotneuroleptikum) darstelle, sich in einen Verlust für den Patienten verwandeln könne, wenn bei der Behandlung die möglicherweise noch sehr notwendige Beziehung zum Patienten gelöst und auf eine zweiwöchige Injektion beschränkt werde, zumal ohne eingehende Untersuchung Nebenwirkungen wie affektive Entgleisungen übersehen werden könnten. Antriebsarm-subdepressive, affektmatte und initiativ-verarmte oder auch mit leibnaher, vitaler Traurigkeit endogen-depressiv imponierende Syndrome pflegten in der Regel bevorzugt unter neuroleptischer Dauertherapie aufzutreten. (Helmchen und Hippius, 67). Entsprechend äußern sich Hippius und Selbach (71), nach Beobachtungen während langfristiger Phenothiazin-Therapie sei eine therapeutisch bedingte Pathomorphose wahrscheinlich. Wie weit diese Erscheinungen dem Krankheitsprozeß zuzuordnen seien im Sinne von zyklothymen Wellen in schizophrenen Psychosen sei offen: (13,15,82,96). Hamilton spricht wohl vom selben Phänomen, wenn er schreibt, die Schizophrenie könne sich unter Haloperidol in eine Depression umwandeln (51). Helmchen und Hippius stellten fest, daß Patienten, die mit einer schizophren-depressiven Mischpsychose zur Aufnahme kamen, signifikant häufiger neuroleptisch vorbehandelt waren (65) als solche mit reiner Schizophrenie.

Daß Reserpin Depressionen induziert, wird allgemein anerkannt (einzelne Untersuchungen siehe Angst, 3). Über Suizide während Reserpingabe z.B. berichten Faucet (28) und Frohman (36), bei antihypertensiven Dosen trat eine Depression in 15-2o% der Fälle auf (83,86).

Pharmakogene Depressionen gelten außer durch Reserpin auch durch Phenothiazinderivate bedingt als erwiesen (3), nicht bewiesen sei jedoch, daß diese Zustände unter Pharmakotherapie häufiger als im Spontanverlauf auftreten. Simonson (1o8) behauptet ebenfalls, alle Phenothiazin-Derivate hätten depressiogene Potenz. Bohacek meint das von den drei Gruppen Rauwolfiaalkaloide, Phenothiazine und Butyrophenone, und zwar bei allen Substanzen zusammen in etwa 12% der Fälle (14).

Bezüglich der Untersuchungen einzelner Substanzen sei auf die Arbeit von Angst (3) verwiesen, in der solche Ergebnisse zusammengetragen sind.

Die morbogene Depression.

Auch bei nicht behandelten schizophrenen Patienten wurden Depressionen beobachtet. Gruhle (43) nannte das Hypophasen im Spontanverlauf der Schizophrenie. Raskin (loo) beschreibt eine Variante der Schizophrenie mit innerer Leblosigkeit, ähnlich einem permanenten Zustand von Depersonalisierung, innerer Leblosigkeit, totaler Hoffnungslosigkeit und Verlust aller Selbstwertgefühle bis zu dem Glauben, keine Hilfe wert zu sein, bis zur Unfähigkeit, Hilfe anzunehmen.

Janzarik (82) erwähnt bestimmte atypische Psychosen, die phasisch verlaufende schizophrene Episoden zeigen, Meyer (96) spricht von zyklothymen Wellen, die mit dynamischer Reduktion beginnen wie eine zyklothyme Depression und ohne Residuen wieder abklingen oder nach wiederholten Episoden zu einer dynamischen Entleerung führen, die dann als Grundlage der mit erneuter psychotischer Bewegung auftretenden Desintegration bedeutsam sein kann.

Helmchen und Hippius denken besonders bei der Spätdepression (s.S. 3) an den Morbus als ursächlichen Faktor, wobei es sich, wenn neuroleptisch behandelt werde, um ein ins Depressive abgewandelten Rezidiv der Psychose handeln könne (65, 66).

Bei intermittierendem Verlauf der Schizophrenie werden Depressionen gehäuft beobachtet (65, 75, 8).

Der Krankheitsprozeß selbst könne durch Vernichtung des energetischen Haushalts auch zum bleibenden Schaden führen (31), dem sogenannten Defekt.

Andere Autoren sehen die "morbogene" Depression schon mehr in Zusammenhang mit der Reaktion des Kranken auf die Psychose, wobei diese Depression im allgemeinen n a c h einem floriden Schub auftritt. Nach Heinrich kann das postremissive Erschöpfungssyndrom auch ohne Pharmakotherapie durch Belastung des tragenden vitalen Grundes der Persönlichkeit durch die psychotische Überwältigung entstehen. Ihm erscheint die Erschöpfung des energetischen Haushaltes mit Beeinträchtigung des affektiven und vitalen Grundes durch die dynamische Unstetigkeit des floriden Schubes mit seinen überwältigenden Erlebnisinhalten verständlich. Die Möglichkeit des Bewußtwerdens der erlebten "Geisteskrankheit" vorausgesetzt, könne die Psychose zur Störung der "Unbefangenheit zu leben" (52) führen, zur Furcht vor Wiedererkrankung und

zur Meidung jeden Lebensrisikos. Es komme dann zur matten Dysthymie eine empfundene Traurigkeit hinzu.

Individualdisposition und Umwelt.

Daß zu diesen Fragen im Vergleich zum Problem der pharmakogenen Depression wenig wissenschaftliches Material vorliegt, ist wohl nicht zuletzt auf die Schwierigkeit der statistisch verwertbaren Dokumentation, der Auswahl und der Messung der infragekommenden Persönlichkeits- und Umweltmerkmale zurück zu führen.
Janzarik (82) stellt das "Paradoxon des vorauslaufenden Defekts" zur Diskussion. Er führt an, daß wenige vitale, emotional bewegte Naturen als eher verhaltene, farblose Menschen schizophren erkranken. Hat nicht der als Residuum gewertete Potentialverlust in vielen Fällen seit jeher bestanden? Macht nicht häufig erst der Einsturz eines Gebäudes (schizophrene Episode) darauf aufmerksam, daß die Fundamente (Kraft des eigenen Wollens, Erziehung, Intelligenz usw.) letztlich nicht den Anforderungen gewachsen waren? Deckt also nicht die Psychose eine seit jeher bestehende dynamische Insuffizienz auf? Ähnliches vermutet Ayd (5).
Dynamische Faktoren der Persönlichkeit seien wesentlich für die Antwort auf die Belastungen des Ich und die seins-spaltenden Eindrücke während der schizophrenen Psychose, mein Floru (31).
Auch der Effekt von Neuroleptika (Bente,10) beruhe nicht nur auf deren unspezifischer Dämpfung selbst (s.S. 9), sondern auch auf kompensatorischen und gegenregulatorischen Antworten des Organismus. Entscheidend für die Art der Reaktion seien psychodynamische Faktoren und die lebensgeschichtlich gewordene Persönlichkeit in ihrem komplexen Aktions- und Reaktionsgefüge.
Helmchen und Hippius (65) führen 4 Merkmalgruppen an (siehe auch Schema S.1): Lebensalter, Konstitution, Biographie und Niveau.
Bedeutsam für das Eintreten einer Depression seien u.a. der Wiederbeginn der kritischen Distanz zur eigenen Erkrankung und das Erleben der eigenen Insuffizienz, sei diese auch neuroleptisch bedingt. Es könne auch in einzelnen Fällen so sein, daß durch initiale Symptomatik ein depressiver Kern überlagert war (entsprechend Janzarik, s.o.).
Bohacek (14) weist darauf hin, daß reaktive, situationsbedingte Depressionen bei Schizophrenie-Remission als pharmakogen verkannt werden können. So scheint die drohende Entlassung, besonders in

ein verständnisarmes Milieu von Bedeutung zu sein (65).
Gleiches schlossen auch Cohen et al.(19) aus einer Untersuchung über Suizidalität an 80 schizophrenen Patienten (siehe auch S. 5), wobei in der Gruppe der suizidalen Patienten signifikant häufiger Depressionen vorlagen als in der Kontrollgruppe. Cohen sieht in der nach-stationären häuslichen Situation den zweitwichtigsten Anlaß für die Entstehung von Suizidalität - nach der "Streßreaktion" (im Sinne Heinrichs, 52) und vor der Ursache "Pharmakon".
Cohen: "Der Patient, der über lange Zeit in Unzufriedenheit gelebt hat, der sich beklagt, der immer wieder um Zuwendung gebettelt hat, der versucht hat, seine Situation mit aller Kraft in den Griff zu bekommen, ist einem hohen Selbstmordrisiko ausgesetzt, ganz besonders, wenn plötzlich weitere Belastungen hinzukommen.
Heinrich (55): "Der Patient tritt im günstigsten Falle ohne seine produktiven psychotischen Symptome und einsichtig hinsichtlich ihrer Krankhaftigkeit in das alte Spannungsfeld ein... Seine Situation hat sich gegenüber der Zeit vor seiner Erkrankung noch verschlechtert ... nachdem er ... seiner Umwelt das Ärgernis der Möglichkeit, seelisch krank werden zu können, vor Augen geführt hat." Er müsse nun mit verminderten Kräften in wesentlichen Daseinsbereichen mehr leisten, was nicht selten Anlaß zur Ausbildung eines Sozialartefakts führe. Die Herausforderungen durch das tägliche Leben spricht auch Floru an (31).
Auf die Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen von Neuroleptika, die in Form von Zungenschlundsyndromen, paroxysmalen Tachakardien, orthostatischen Regulationsstörungen (65) bzw. durch das Bewußtsein der chemischen Zwangsjacke (31) ebenfalls die Situation des Kranken belasten, weisen Helmchen und Hippius wie auch Floru hin.
Die Frage, ob durchgemachte Krisensituationen bei Schizophrenen für die Auslösung einer Depression verantwortlich sein können, war ein Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit.

Die Therapie des Depressiven Syndroms.

Helmchen und Hippius schlagen vor, entsprechend den pathogenen Faktoren der Depression im Einzelfall vorzugehen, also bei im Vordergrund stehenden

a) erlebnisreaktiven Momenten sozialpsychiatrische, psychagogisch-psychotherapeutische bzw. rehabilitative Maßnahmen zu ergreifen,

b) morbogenen Momenten die neuroleptische Dosis zu erhöhen, wenn es sich um ein schizophrenes Rezidiv handelt, besonders falls dieses depressiv verarbeitet wird,

c) pharmakogenen Momenten die neuroleptische Dosis mindestens zu erniedrigen, wenn nicht abzusetzen und mit Antidepressiva zu kombinieren: "Zweizügeltherapie" (68).

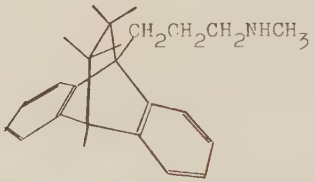
Simonson berichtet (1o8), daß bei 7o% einer Gruppe alter Patienten, die nach Promazingabe depressiv verstimmt waren, sich diese Symptomatik nach Absetzen des Neuroleptikum deutlich zurückbildeten.

Heinrich (55) sieht allerdings kaum eine Möglichkeit im Verzicht auf Neuroleptika. Die Gefahr des Rezidivs sei zu groß. Es müsse ein ausgewogenes Verhältnis gefunden werden zwischen Schutz vor psychotischen Symptomen und der dafür zwangsläufig in Kauf zu nehmenden Antriebsminderung. Im gleichen Sinne äußert sich Müller (97), die Unterbrechung der neuroleptischen Behandlung nach der Entlassung aus der Klinik sei eine der Hauptursachen der frühen stationären Wiedereinweisung. Immerhin ist die Behandlung der somatischen Nebenwirkungen der Neuroleptika möglich, die von HELMCHEN und HIPPIUS (68) für manche angsthaft-depressive oder hypochondrische Reaktion verantwortlich gemacht werden. Außerdem seien Neuroleptika bei allen nicht psychiatrischen Indikationen zu meiden (66). Während Helmchen und Hippius (68) die postpsychotische Insuffizienz keinesfalls durch Erhöhung der neuroleptischen Dosis sondern eher durch deren Minderung bekämpfen wollen (s.o.), berichtet Huber (76), ein Anteil der Defektsymptome, die "Pluskomponente", bestehend in Erregbarkeit, Affektlabilität, sensorischer Überempfindlichkeit, Schlaf- und Appetitstörung, Tagesschwankungen, phasenhaft depressiv-gehemmte oder dysthym-coenästhetische Verstimmungen, spreche gut auf die neuroleptische Therapie an. Die weniger besserungsfähigen "Minussymptome" wie Störung des Allge-

meinbefindens, der erlebte Mangel an innerem Antrieb, an Spannkraft und Ausdauer, die Konzentrationsstörung, die Unfähigkeit sich zu freuen, der Zwang zur Reflexion, das Gefühl der Gefühllosigkeit sprächen immerhin zum kleinen Teil auf den Einsatz von Präparaten mit thymoanaleptischer, aktivierender Wirkungskomponente an. Huber - seine Beobachtungen stammen aus den Jahren 1957-1962 - hofft auf eine Dauerbehandlung vieler Defekt-Schizophrener mit noch zu schaffenden Langzeit-Thymoanaleptika, wobei er wie fast alle Autoren die soziale Restitution durch Psycho- und Soziotherapie für ebenso wichtig hält.

Über eine entsprechende Kombination einer pharmakotherapeutischen Nachsorge durch ein Depot-Neuroleptikum mit soziotherapeutischer Betreuung berichtet Heinrich (55). Ziel sei dabei die Wiederherstellung der Unbefangenheit zu leben" (Schulte) gewesen. Wichtig sei, daß man die Leistungsfähigkeit des zu rehabilitierenden Kranken realistisch einschätze um Überforderung zu vermeiden, daß man offen mit ihm darüber spreche und mit ihm die beruflichen uns sozialen Möglichkeiten bedenke, daß man ihm die Freiheit von floriden Symptomen erhalte, daß man die Angehörigen weitestgehend in das Rehabilitationsprogramm einbeziehe, daß man mit ihm die Rechte und Pflichten sich selbst und der Umwelt gegenüber bespreche, und zwar alles in einer sachlichen Athmosphäre analog den Gegebenheiten bei körperlich Behinderten und in einer dem Patienten mit humaner Solidarität begegnenden Art. Die Psychose werde so rational bewältigbarer. Es sei allerdings auch anzuerkennen, daß es mitunter eine bleibende, durch soziales Training nur begrenzt erreichbare Beeinträchtigung des energetischen Potentials gibt, die - auch außerhalb einer Pharmakotherapie - nach einer zunächst erklärlichen dysthymen Hypergie während der Rekonvaleszenz bestehen bleibt und wohl als eine Art Defekt angesehen werden muß. Es liege dann im Wohl des Patienten, die Grenzen der Therapiefähigkeit zu akzeptieren und bei der Rehabilitationsplanung eine Überforderung zu vermeiden.

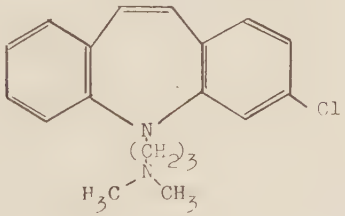
Die im Doppelblindversuch eingesetzten Substanzen waren Maprotilin (Ludiomil^{R}) und Chlorimipramin (Anafranil^{R}).
Maprotilin ist ein amino-alkyl-substituiertes dibenzo-bizyklooktadien.



Maprotilin ähnelt Imipramin darin, daß es die zentralen Effekte von Reserpin und Tetratenazin antagonisiert. Es hemmt die Aufnahme von Noradrenalin in die Granula isolierter Nerven und in verschiedene sympathisch innervierte Gewebe (92), es antagonisiert in vitro die kontraktilen Effekte verschiedener Neurotransmitter (6).
Jovanović stellte am Hirnrinden-EEG eine verstärkende Wirkung auf die Alphawellen bei leichter Tendenz zur Synchronisation und Verlangsamung fest, wohl einer Stimulierung der Strukturen des limbischen Systems entsprechend, die für die Stabilisierung der psychischen Aktivität verantwortlich sind (85).
Waldmeier et al.(114) und Matussek (94) klassifizieren die biochemische Wirkungsweise als vorwiegend katecholaminerg. Im Gegensatz zu z.B. Clomipramin verminderte Maprotilin die Aufnahme von Serotonin in Nervenzellen und menschliche Thrombozyten nicht, wohl aber die Aufnahme von Noradrenalin.
Nebenwirkungen:
Anticholinerge Effekte und reversible Hautreaktionen stehen wie bei anderen im Vordergrund. Epileptische Anfälle scheinen bei Anfallsneigung seltener ausgelöst zu werden, Vorsicht ist jedoch angebracht (35). Die niedrige Toxizität wird hervorgehoben (5). Kardiovaskuläre Effekte sind weniger festzustellen als z.B. bei Imipramin. Reale (101) fand bei Messungen von 12 Herzkreislaufparametern mit Hilfe des Herzkatheters unter intravenöser Verabreichung beim Menschen keinen Effekt ausser Verminderung des

endiastolischen Drucks und Erhöhung des Herzzeitvolumens, also eine Ökonomisierung der Herztätigkeit. Insbesondere wurden orthostatische Hypotonie, Tachykardie und Rhythmusstörungen nicht beobachtet. Vom Wirkungsprofil her zählt Heinrich (61) Maprotilin zu den Amitriptylin-ähnlichen Antidepressiva. Diese Substanzen haben keinen klinisch verwertbaren stimulierenden Effekt, sie wirken stimmungsaufhellend und psychomotorisch dämpfend, sie seien vor allem bei Syndromen mit ängstlicher Agitiertheit und Schlaflosigkeit indiziert.

Clomipramin ist ein 3-chlor-5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz- b, f-azepin-Hydrochlorid.



Clomipramin hemmt in vitro die Aktivität der Acethylcholinesterase und Adenosintriphosphase um 50% bei einer 3×10^{-4} molaren Konzentration (16). Es gehört zu den vorwiegend serotoninerg wirkenden Antedepressiva (94, 114).
Das Wirkprofil entspricht einer Gruppe von Substanzen, die Heinrich unter "Imipramin-Typ" zusammenfaßt (61): depressionslösend, psychomotorisch stimulierend, hochdosiert dann sedierend. Bieber (11) stellte fest, daß besonders in der ersten Zeit einer Infusionsbehandlung der sedierende Effekt im Vordergrund steht. Die auftretende reversible Blutdrucksenkung ist bei Patienten mit höherem Ausgangswert stärker ausgeprägt als bei solchen mit normalem Blutdruck (84). Orthostatische Beschwerden können speziell bei Hypotonikern unter Infusionsbehandlung auftreten. Als weitere wesentliche Nebenwirkungen werden genannt: Alkoholintoleranz, Aktivierung schizophrener Symptomatik, Fingertremor, bei intravenöser Injektion Thrombophlebitis an der Injektionsstelle,

vorübergehende Verwirrtheitszustände und Reizleitungsstörungen besonders bei älteren Patienten, allergische Hautreaktionen.

Methode.

Die Untersuchung wurde in Form eines Doppelblindversuches durchgeführt, wobei Maprotilin mit Clomipramin verglichen wurde. Wähnrend eines Zeitraumes von 28 Tagen wurden in der ersten und zweiten Woche 3x25 mg, in der dritten und vierten Woche 3x5o mg täglich verabreicht (p. o. als Kapsel).
Der psychopathologische Befund wurde mit Hilfe von folgenden Skalen und Selbstbeurteilungsbögen dokumentiert:

1. AMP-psychopathologischer und somatischer Belegbogen an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28.
2. Hamilton-Ratingskala für Depressionen an den Tagen wie oben.
3. Krisensituationsfragebogen KSF (Erdmann et al.8o) an den Tagen 0 und 28.
4. Depressionsselbstbeurteilungsbogen DS 8 (Janke 81) an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28.

zu 1: Die 123 Symptome des Bogens "Psychischer Befund" und die 7o Symptome des Bogens "somatischer Befund" wurden bei der Auswertung nach Baumann (9) zu folgenden Subskalen zusammengefaßt:

1. vegetatives Syndrom (2o Items)
2. neurologisches Syndrom (14 Items)
3. katatones Syndrom (13 Items)
4. psychoorganisches Syndrom (12 Items)
5. halluzinatorisch-desintegratives Syndrom (11 Items)
6. Hostilitäts-Syndrom (9 Items)
7. manisches Syndrom (9 Items)
8. paranoides Syndrom (9 Items)
9. gehemmt-depressives Syndrom (9 Items)
1o. somatisch-depressives Syndrom (8 Items)
11. apathisches Syndrom (7 Items)
12. hypochondrisches Syndrom (7 Items)

Die auf diese Weise erhaltenen Faktoren wurden für die statistische Auswertung benutzt. Unabhängig davon wurde eine Verlaufsanalyse

in Anlehnung an Imich (75) erstellt, nach dessen Untersuchungen nur 5 Symptome bei Depressiven gegenüber nicht depressiven Patienten überzufällig gehäuft vorkommen:

1. Psychomotorik herabgesetzt (hierzu verwerteten wir die Items "antriebsarm" und "antriebsgehemmt" der AMP-Skala).
2. Denkablauf verlangsamt (AMP-Item "Denken verlangsamt").
3. Stimmung ängstlich-gequält-klagsam (Item "ängstlich").
4. Stimmung vital-traurig (Item "Störung der Vitalgefühle und "deprimiert-traurig").
5. Hypochondrien, Schuld- und Verarmungsgedanken (Items "hypochondrischer Wahn, Schuldgefühl, Verarmungsgefühl").

zu 2: Die Hamilton-Depressions-Ratingskala wurde zur Beurteilung der Depression in einer Fassung mit 22 Items eingesetzt. Für die Auswertung wurde die Summe der Bewertungszahlen aller Symptome berechnet, also keine Subskalen gebildet.

zu 3: Der KSP-Bogen enthält 145 Fragen nach Lebens-Ereignissen aus den folgenden Bereichen:

1. Arbeit und Leistung: (29 Items), z.B.:
   Ist Ihnen in der Angegebenen Zeit ein seit längerem bestehendes Arbeitsverhältnis gekündigt worden?
2. Persönliche und soziale Beziehungen (23 Items), z.B.:
   Hat sich in der angegebenen Zeit die Zusammensetzung Ihres Bekannten- und Freundeskreises wesentlich geändert?
3. Eigene Krankheiten und Lebensgewohnheiten (22 Items), z.B.:
   Hatten Sie in dieser Zeit unregelmäßiger und/ oder seltener intimen sexuellen Kontakt als früher?
4. Finanzielle Verhältnisse (14 Items), z.B.:
   Haben Sie in dieser Zeit größere Anschaffungen getätigt (Hausbau, Kauf eines Wagens usw.)?
5. Konflikte mit der sozialen Umwelt (14 Items), z.B.:
   Hatten Sie in dieser Zeit schwere Auseinandersetzungen mit Verwandten oder Freunden (Ihr Partner ausgenommen)?
6. Unglücksfälle, Katastrophen (11 Items), z.B.:
   Haben Sie in der angegebenen Zeit einen Verkehrsunfall mit Personenschaden verursacht?
7. Persönliche Interessen, Einstellungen und Weltanschauungen (11 Items)
   Sind Sie in dieser Zeit aus einer Partei oder einer anderen politischen Vereinigung ausgetreten?

8. Sozialprestige (8 Items), z.B.:
   Haben sich in der angegebenen Zeit durch Änderung Ihrer Familienverhältnisse wesentliche Nachteile ergeben, die Ihr soziales Ansehen betreffen?
9. Extreme äußere Bedingungen (2 Items), z.B.:
   War in dieser Zeit eine extreme Hitzeperiode, unter der Sie sehr gelitten haben?

Am Tag 0 sollten die Patienten dazu Stellung nehmen, ob das betreffende Lebensereignis in den 3 Monaten vor Ausbruch der Depression eingetreten war oder nicht. Am Tag 28 waren die Fragen auf den zurückliegenden Monat zu beziehen.

zu 4: Der DS 8 - Bogen besteht aus 26o Fragen, die bei der Auswertung zu folgenden Subskalen zusammengefaßt wurden:

1. Desaktiviertheit (38 Items), z.B.:
   Augenblicklich könnte ich ganz gut arbeiten, (wurde bei der Auswertung invertiert).
2. Hoffnungslosigkeit (22 Items), z.B.:
   Ich weiß überhaupt keinen Ausweg mehr.
3. Spannung (22 Items), z.B.:
   Ich bin so unruhig.
4. Selbstwertminderung (2o Items), z.B.:
   Andere können alles besser als ich.
5. Deprimiertheit (18 Items), z.B.:
   Ich bin nur noch traurig.
6. soziale Abweisung (16 Items), z.B.:
   Die meisten Leute lehnen mich ab.
7. Kontaktverlust (14 Items), z.B.:
   Ich interessiere mich eben für andere Menschen viel weniger als sonst.
8. Suizidtendenz (13 Items), z.B.:
   Vielleicht wäre es besser, wenn ich tot wäre.
9. Angst (13 Items), z.B.:
   Ich könnte vor Angst manchmal laut schreien.
10. Unverstandensein (11 Items), z.B.:
    Keiner versteht mich.
11. Körpersymptome (11 Items), z.B.:
    Mein Appetit ist ganz gut. (Item bei der Auswertung invertiert).
12. Schuld (8 Items), z.B.:
    Mein Schicksal ist die verdiente Strafe für mich.

Die Fragen sollten vom Patienten am Untersuchungstag nach dem gegenwärtigen Befinden beantwortet werden.
Wegen der intellektuellen Anforderungen der Selbstbeurteilungsbögen, der krankheitsbedingten Behinderung der Patienten und der mitunter fehlenden Bereitschaft, am Untersuchungstag je nach Konzentrationsfähigkeit bis zu drei Stunden lang Fragebögen zu benatworten, konnten nicht alle Patienten an der Auswertung der Selbstbeurteilungsbögen teilnehmen.
Die erhaltenen Informationen wurden auf Lochkarten übertragen und durch EDV ausgewertet.
Die benutzten statistischen Methoden werden bei der Besprechung der Ergebnisse angegeben.
Für die Untersuchung wurden nur Patienten mit der Diagnose Schizophrenie ausgewählt, bei denen vom behandelnden Arzt ein depressives Syndrom festgestellt wurde und bei denen das Rating am 1. Untersuchungstag (= Behandlungstag 0) auch wesentliche depressive Symptomatik ergab.

Die Gruppe der Patienten:

33 Patientinen,17 Patienten mit einem Alter zwischen 19 und 58 Jahren wurden untersucht, ein Häufigkeitsgipfel bei 4o Jahren, ein weiterer bei 23 Jahren.

Es handelte sich um Kranke mit chronischer Schizophrenie bzw. mindestens einer anamnestisch gesicherten halluzinatorischen Episode des schizophrenen Formenkreises. Es wurden Patienten gewählt, die gegenwartig frei von ausgepragter halluzinatorischer Symptomatik waren, bei denen jedoch depressive Symptome derzeit im Vordergrund standen. Ausgeschlossen waren Kranke mit schizo-affektiver Psychose, psychoorganischem Syndrom und Defekt-Schizophrenie. Vorausgegangene depressive Phasen waren bei 14 Patienten anamnestisch gesichert. Was die stationär behandelten Patienten betrifft, war in 6 Fällen die Depression der entscheidende Grund zur Einweisung. Bei 24 Patienten bestand sie als Nebenbefund schon bei der Aufnahme. Bei allen 2o ambulanten und bei 3 stationären Patienten trat die Depression unter Behandlung mit Neuroleptika, nach dem Abklingen der schizophrenen Symptomatik auf. Ohne kurzfristig vorausgegangene Neurolepsie waren lo Schizophrene depressiv. Durchschnittlich dreimal waren die Patienten wegen eines schizophrenen Schubes vorbehandelt, das Maximum lag bei lo stationären Voraufenthalten. Die 2o ambulanten Patienten standen durchweg unter depotneuroleptischer Behandlung und wurden langfristig durch die Poliklinik der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf betreut. 3o Patienten waren stationär, größtenteils auf offenen Stationen, zum kleineren Teil anfangs auf geschlossenen Stationen untergebracht.

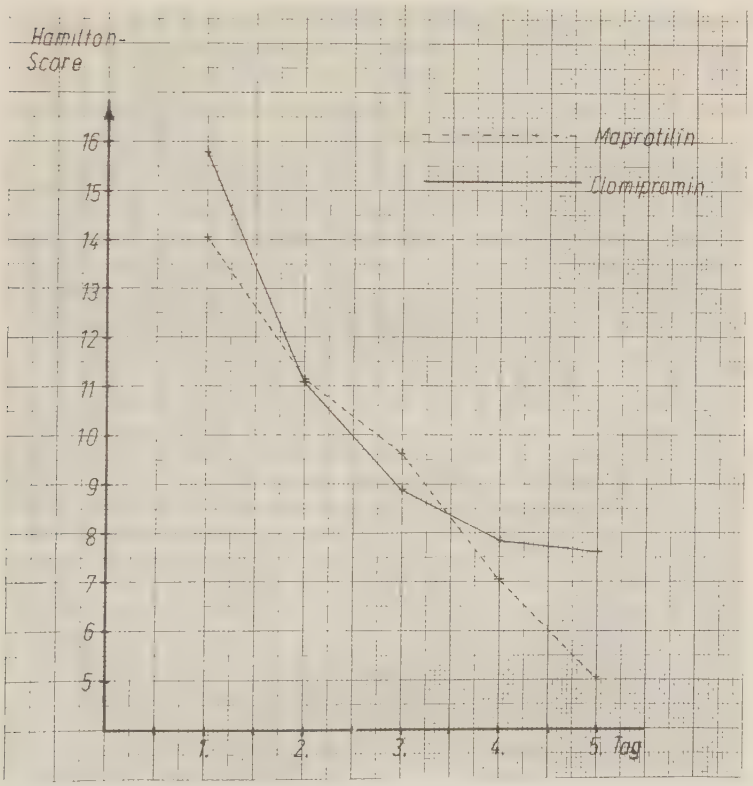
Außer Neuroleptika waren an gleichzeitig verabreichten Medikamenten mit psychotroper Wirkung lediglich Schlafmittel erlaubt. Andere Medikamente mit thymoleptischer Wirkung wurden, falls bereits verabreicht, mindestens 3 Tage vor Aufnahme in die Untersuchung abgesetzt.

Die Neuroleptische Medikation wurde während der genannten Untersuchungsperiode konstant gehalten.

Im Einzelnen erhielten 26 Patienten Clomipramin, 24 Patienten Maprotilin.

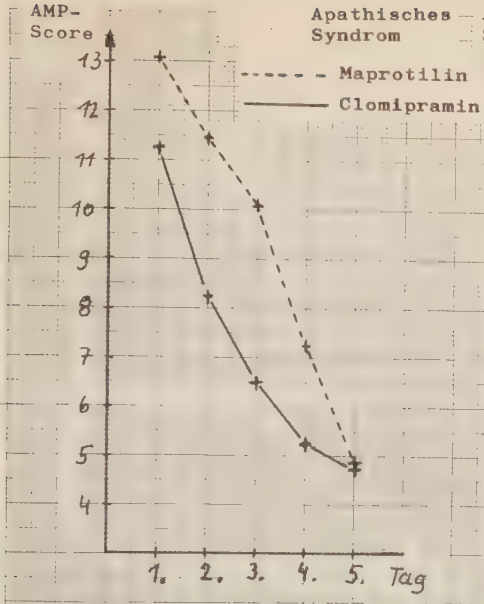
Verlauf nach Hamilton-Ratingskala (gemittelt)

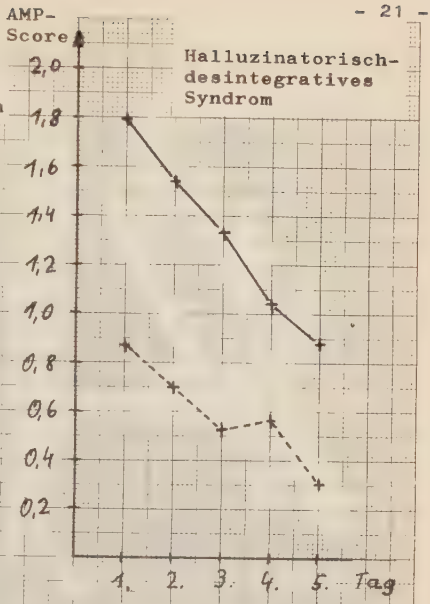
Medikament	Tag	Mittelwert	Sigma
	0	14,04	4,84
Med 1 =	7	11,13	4,31
Maprotilin	14	9,61	5,75
n = 23	21	7,04	4,64
	28	5,04	4,13
Med 2 =	0	15,79	5,91
Clomipramin	7	11,08	6,17
	14	8,88	5,36
n = 24	21	7,83	5,72
	28	7,71	6,46

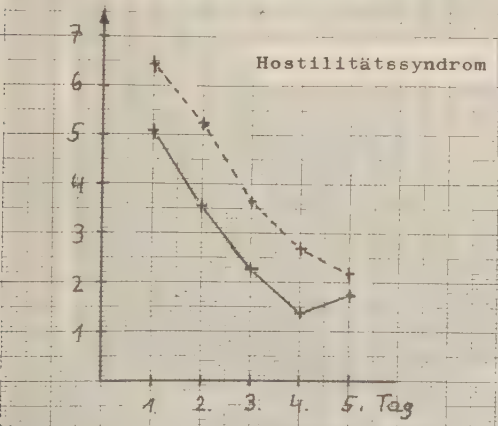


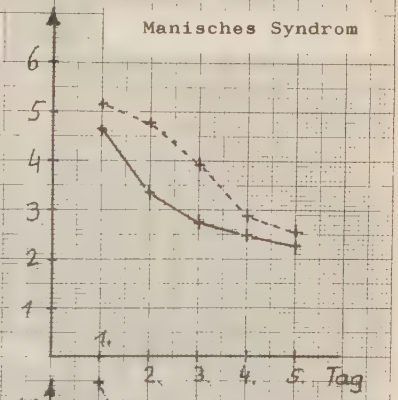
Verläufe nach AMP System

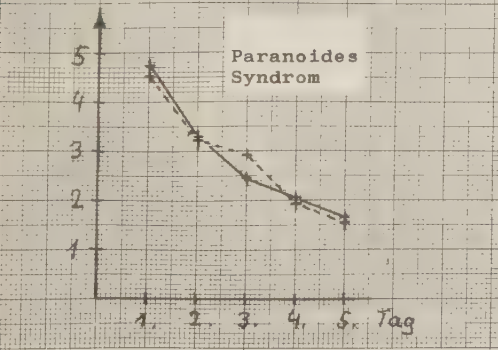
Erläuterung: Bei der Verlaufsdarstellung des "vegetativen" und "halluzinatorisch-desintegrativen Syndroms" (nach Baumann) wurde ein abweichender Maßstab der Ordinate gewählt, so daß bei diesen die Steigung der Verlaufskurve nicht mit der anderer Syndrome verglichen werden kann, was wegen der unterschiedlichen Ausgangswerte ohnehin fragwürdig wäre.
Eine optische Vergleichsmöglichkeit bietet eher die Darstellung der Besserungs- bzw. Provokationsquotienten. Dazu wurde die in den Abstufungen "fraglich vorhanden, leicht, mittel, schwer, nicht beurteilbar" erfolgte Beurteilung eines einzelnen Symptoms auf die Angabe "vorhanden" bzw. "nicht vorhanden" vereinfacht. Der Besserungsquotient eines Symptoms (AMP) für jeden Zeitpunkt wurde errechnet aus der Anzahl der Fälle, in denen das Symptom bei Behandlungsbeginn vorhanden gewesen (Wertung 1) am betroffenen Untersuchungstag jedoch nicht mehr nachzuweisen war (Wertung 0), in denen also die Differenz von aktueller Bewertung und der des Tages 0 gleich - 1 betrug. Die Anzahl dieser Fälle wurde durch die Anzahl aller Fälle dividiert, in denen das Symptom anfangs vorhanden war (=n in der graphischen Darstellung).
Der Provokationsquotient PQ ist gleich der Anzahl der Fälle, in denen die obige Differenz + 1 betrug dividiert durch Anzahl der Fälle, in denen das Symptom anfangs nicht vorhanden war.

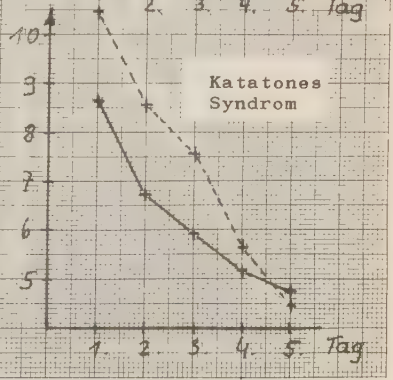

AMP-Score
Apathisches Syndrom
Maprotilin
Clomipramin
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
1. 2. 3. 4. 5. Tag

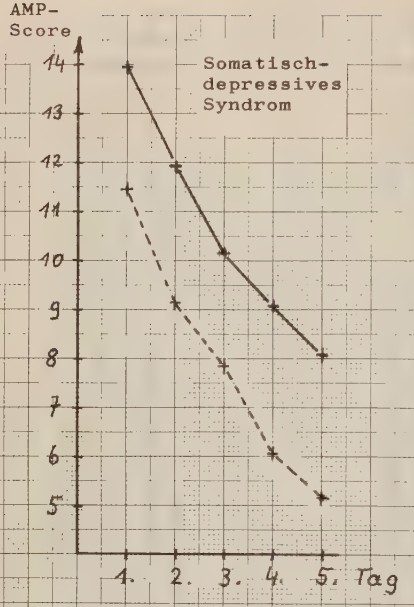

AMP-Score
Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom
2,0
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
1. 2. 3. 4. 5. Tag

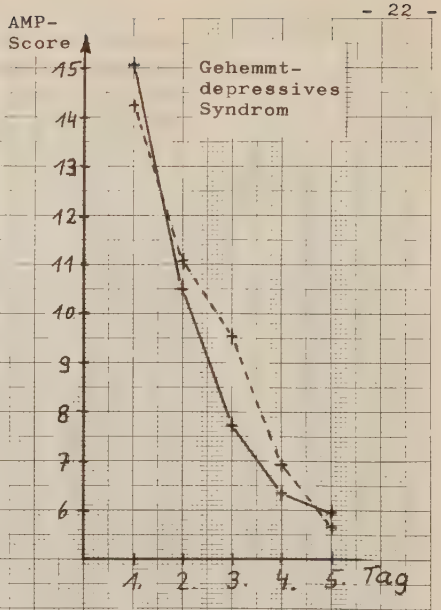

Hostilitätssyndrom
7
6
5
4
3
2
1
1. 2. 3. 4. 5. Tag

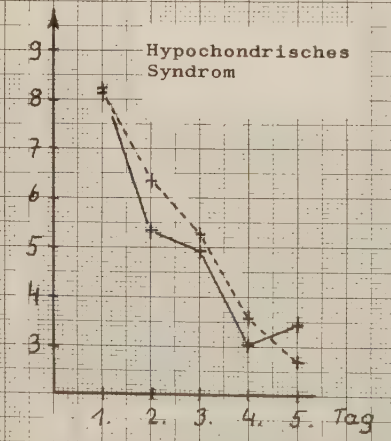

Manisches Syndrom
6
5
4
3
2
1
1. 2. 3. 4. 5. Tag

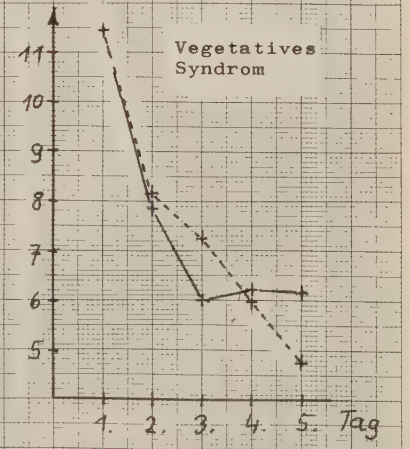

Paranoides Syndrom
5
4
3
2
1
1. 2. 3. 4. 5. Tag

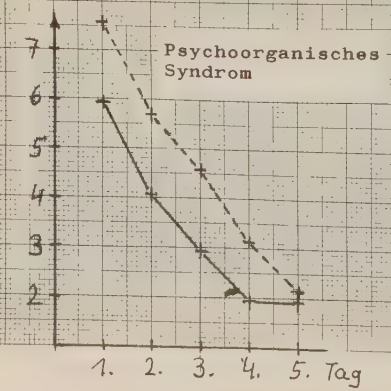

Katatones Syndrom
10
9
8
7
6
5
1. 2. 3. 4. 5. Tag

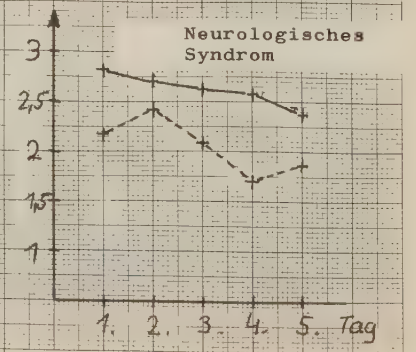

AMP-Score
Somatisch-depressives Syndrom
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
1. 2. 3. 4. 5. Tag


AMP-Score
Gehemmt-depressives Syndrom
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Hypochondrisches Syndrom
9
8
7
6
5
4
3
1. 2. 3. 4. 5. Tag

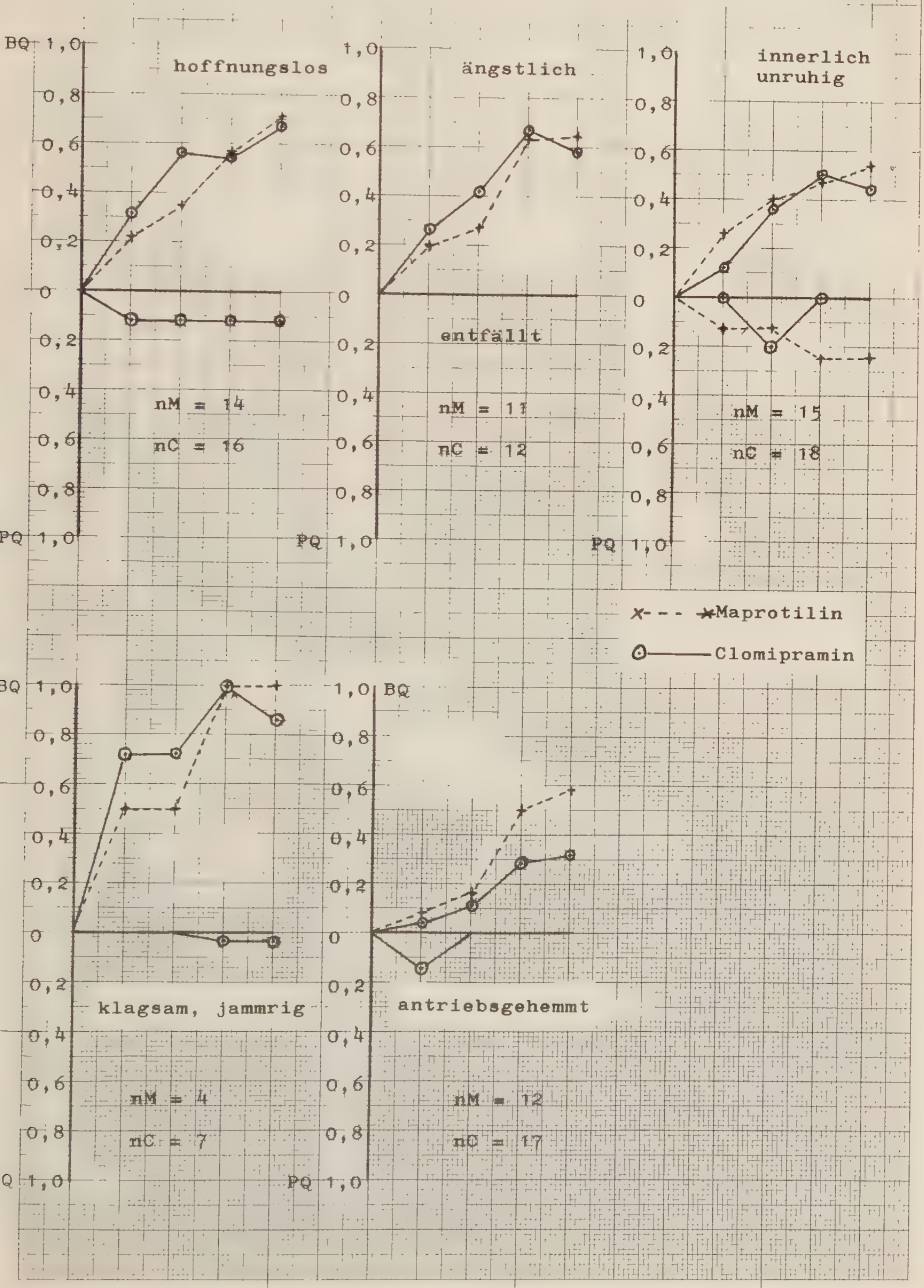

Vegetatives Syndrom
11
10
9
8
7
6
5
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Psychoorganisches Syndrom
7
6
5
4
3
2
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Neurologisches Syndrom
3
2,5
2
1,5
1
1. 2. 3. 4. 5. Tag

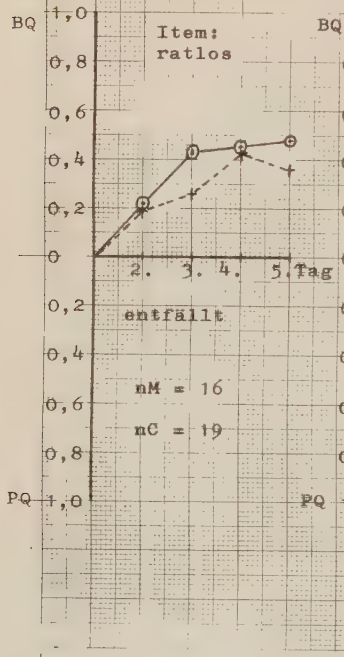
nM = Fallzahl des einzelnen Symptoms am 1. Untersuchungstag in der Maprotilinserie

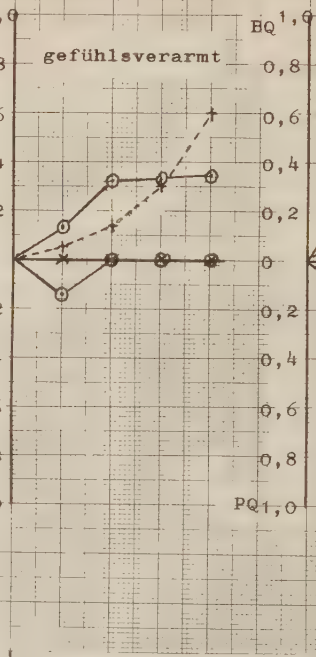
nC = Fallzahl am 1. Untersuchungstag in der Clomipraminserie

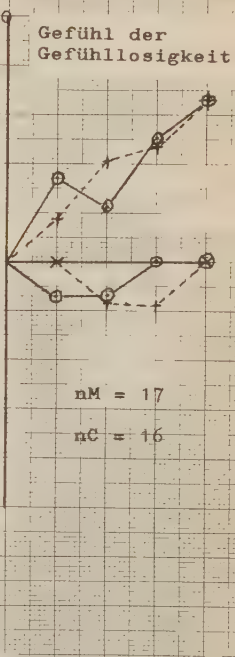


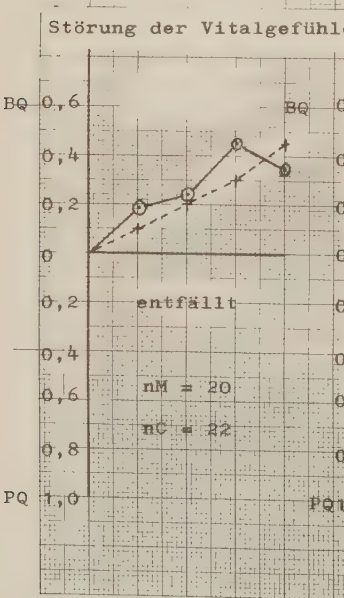
BQ = Besserungsquotient

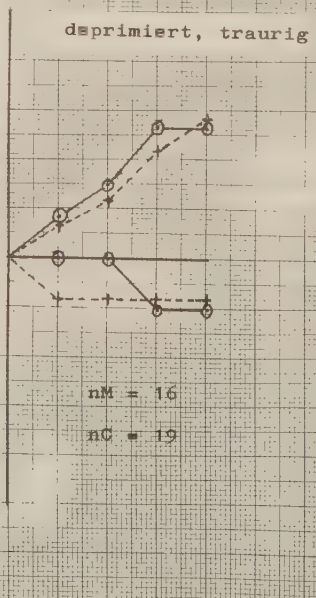
PQ = Provokationsquotient











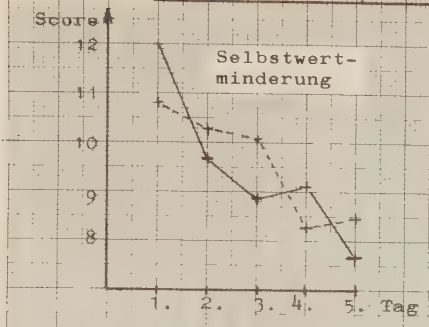
Verlaufsbeobachtung mit Hilfe von Symptomkombinationen in Anlehnung an Imich (78, siehe Seite15):

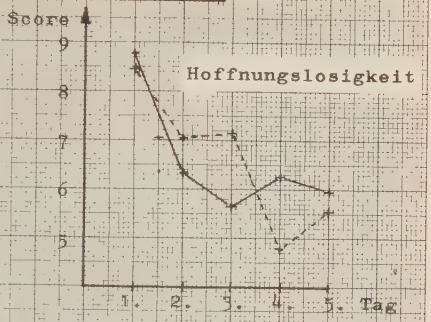
Erläuterung: A = Psychomotorik herabgesetzt
B = Denkablauf verlangsamt
C = Stimmung ängstlich-gequält-klagsam
D = Stimmung vital-traurig
E = Hypochondrien, Schuld- und Verarmungsgedanken
Diejenigen Symptomkombinationen, die in keinem Fall vorlagen, sind nicht erwähnt.

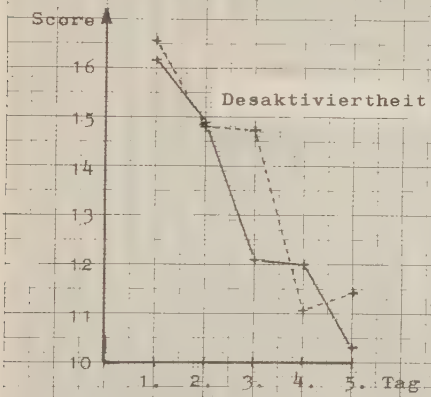
A	B	C	D	E	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	
kein Symptom					0	0	1	4	6	(Med 1)
					0	0	3	6	6	(Med 2)
			+		0	0	1	1	1	(Med 1)
					0	0	1	1	2	(Med 2)
				+	0	0	0	0	0	dto.
					0	0	0	1	0	
			+	+	0	1	1	0	0	
					0	0	2	0	0	

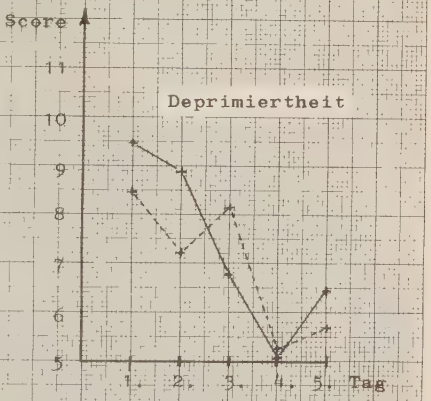
A	B	C	D	E	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	
		+			0	0	0	0	0	
					0	1	1	1	1	
	+				0	0	0	2	0	
					0	0	0	0	0	
		+	+	+	0	0	0	0	0	
					1	1	1	1	1	
	+		+		0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	
					0	1	[illegible]	[illegible]	L	
	+		+	+	1	1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
					[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	
	+	+			0	0	1	0	0	
					[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
+					[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2	
					2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	
+			+		2	2	2	7	3	
					3	5	6	6	6	
+			+	+	[illegible]	[illegible]	[illegible]		1	
					1	3	1	1	1	
+		+			0	1	1	0	1	(Med 1)
					[illegible]	1	1		[illegible]	(Med 2)
+		+	+			[illegible]	1	1	2	
					[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1	
+		+	+	+	2	[illegible]	1	[illegible]	[illegible]	
					4	1	1	0	1	
+	+				0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	
					0	[illegible]	[illegible]	1	0	
+	+		+		8	9	8	5	5	
					6	3	4	3	2	
+	+		+	+	1	2	1	0	0	
					2	2	0	1	1	
+	+	+			1	[illegible]	[illegible]	1	0	
					1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0	
+	+	+	+		4	3	3	[illegible]	[illegible]	
					2	2	2	2	1	
+	+	+	+	+	4	4	2	2	0	
					4	2	1	0	0	

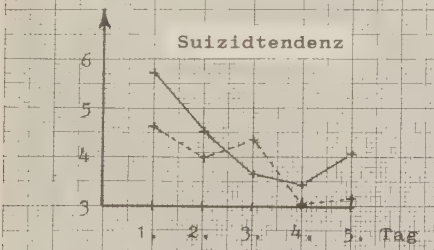
Verläufe nach Depressionsselbstbeurteilung

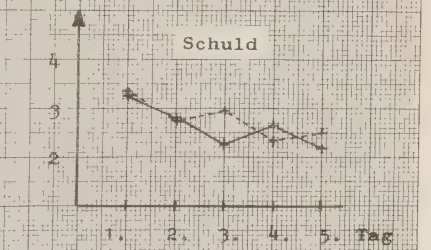








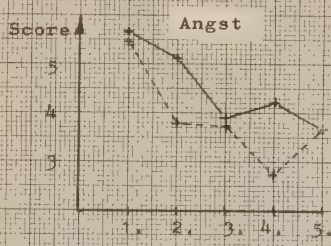


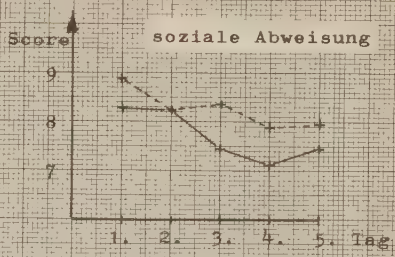


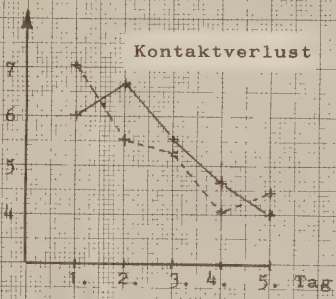
Tag		1	2	3	4	5
Maprotilin	n =	19	15	14	18	16
Clomipramin	n =	21	19	21	19	16

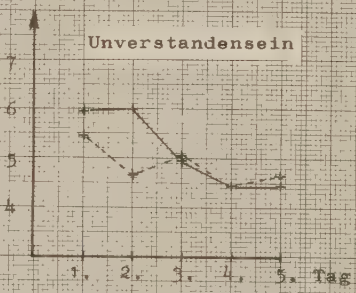
- - - - - - Maprotilin

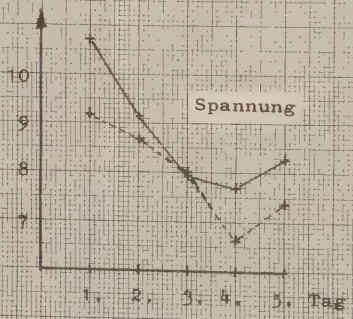
——— Clomipramin

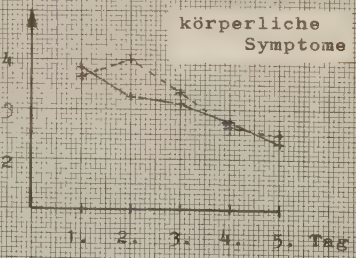

Score
Angst
5
4
3
1. 2. 3. 4. 5. Tag

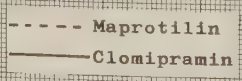

Score
soziale Abweisung
9
8
7
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Kontaktverlust
7
6
5
4
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Unverstandensein
7
6
5
4
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Spannung
10
9
8
7
1. 2. 3. 4. 5. Tag


körperliche Symptome
4
3
2
1. 2. 3. 4. 5. Tag


Maprotilin
Clomipramin

Korrelation zwischen den Ratingscales

Die Analyse der Daten des Tages 0 der mit Medikament 1 (als Beispiel ausgewählt) behandelten Patienten ergab (n=18)

1) zwischen Hamiltonscore und

a) folgenden Subskalen des Depressionsselbstbeurteilungsbogens (siehe Seite 16) einen

niedrigen Zusammenhang ($0 < |r| \leq 0{,}4$):

Subskala 1, 2, 4, 8, 10

einen mittleren Zusammenhang ($0{,}4 < |r| \leq 0{,}7$):

Subskala 3, 5, 6, 7, 11, 12

einen hohen Zusammenhang ($0{,}7 < |r| < 1$):

Subskala 9 (Angst)

b) folgende AMP-Subskalen einen

niedrigen Zusammenhang: 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 12

mittleren Zusammenhang: 1, 5, 7

hohen Zusammenhang: Subskala 10 (somatisch depressives Syndrom)

2) zwischen den Subskalen des Depressionsselbstbeurteilungsbogens (D-S) und des AMP-Systems folgenden Zusammenhang:

Subskalen	DS1	DS2	DS3	DS4	DS5	DS6	DS7	DS8	DS9	DS10	DS11	DS12
AMP 1	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
AMP 2	-	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	-	-
AMP 3	+	+	-	++	-	-	-	-	-	+	-	+
AMP 4	-	-	-	-	-	-	⊖	-	-	-	+	-
AMP 5	-	-	+	⊖	-	-	-	-	+	⊖	-	-
AMP 6	-	⊖	+	⊖	-	-	-	-	+	-	-	⊖
AMP 7	-	⊖	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-
AMP 8	++	++	+	+	+	+	++	+	+	-	-	-
AMP 9	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+
AMP 10	+	++	+	++	+	++	+	+	++	+	-	-
AMP 11	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
AMP 12	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++	+	+

\- = niedriger Zusammenhang

\+ = mittlerer Zusammenhang, Wahrscheinlichkeit 95 %

++ = hoher Zusammenhang, Wahrscheinlichkeit 99 %

⊖ = niedriger, gegensinniger Zusammenhang

Vergleich der Verläufe unter den beiden Medikamenten.
Nach dem Ergebnis des"Wilcoxon matched-pairs signet-ranks test", der mit den Hamiltonscores eines jeden Untersuchungstages durchgeführt wurde, um den Zustand jeden Tages mit dem Behandlungstag 0 zu vergleichen, war der durchschnittliche Schweregrad der Depression bereits am 7. Behandlungstag bei beiden Patientengruppen signifikant gebessert:
Für Maprotilin war p = 0,0004 am 7.und am 14.Tag, später 0,0000.
Für Chlomipramin war p = 0,0026 am 7.Tag, 0,0001 am 14.Tag, später 0,0000.
Diese Ergebnisse wurden durch den T-Test inhaltlich bestätigt.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hamiltonscores der mit Maprotilin und der mit Chlomipramin behandelten Patienten an jedem Untersuchungstag. Der größte Unterschied bestand noch bei Behandlungsbeginn:

Tag	0	7	14	21	28
p =	0,078	0,823	0,609	0,749	0,316

Auch durch den T-Test ließ sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied nachweisen.

Die Syndrome des AMP-Sysrems ließen eine differenziertere Beurteilung zu. Die folgenden Angaben besitzen ein Signifikanzniveau von p = 0,01, also eine statistische Wahrscheinlichkeit von 99 % und sind wiederum das Ergebnis eines Wilcoxon matched-pairs signed-ranks tests.

Maprotilin: Am 7.Behandlungstag waren gegenüber dem Tag 0 die AMP-Syndrome (s.S.14) 1, 3, 4, 8, 9 und 10 gebessert, am Tag 14 zusätzlich Syndrome 6, 7, 11 und 12, an den Tagen 21 und 28 waren alle Syndrome außer 2 und 5 gebessert.

Chlomipramin: Am Tag 7 waren gebessert: Syndrome 1,3,4,8,9,11,12, am Tag 14 zusätzlich 6, 7 und 10, an den Tagen 21 und 28 alles außer 2 und 5.

Nach Wochen und später waren also bei beiden Medikamenten die gleichen Syndrome gebessert. Das "somatisch-depressive" wurde anfangs schneller bei der Maprotilin-behandelten Gruppe, das "apathische" und das "hypochondrische Syndrom" schneller bei der "Chlomipramin-Gruppe" gebessert.

Die Krisensituationen.

Im Folgenden soll dargestellt werden, welche speziellen Krisensituationen die größte Rolle spielten. Es werden nur die Situationen erwähnt, die mindestens 5x positiv beantwortet wurden. 36 Fragebögen vom Behandlungstag 0 standen zur Verfügung. Die Reihenfolge entspricht abnehmender Häufigkeit, Items sinngemäß gekürzt formuliert, Zahl der positiven Antworten in Klammern:

In der Zeit von 3 Monaten vor Beginn der Depression...

unregelmäßiger und/oder seltener sexueller Kontakt als früher (19)
wesentlich mehr Freizeit als früher (18)
weniger oder unregelmäßiger geschlafen als früher (18)
erstmals Krankheiten aufgetreten, die zum Arztbesuch zwangen (18)
Ansprüche mußten aus finanz.Gründen zurückgeschraubt werden (15)
länger und regelmäßiger geschlafen als früher (14)
schwere Auseinandersetzungen mit dem Partner (14)
Mahlzeiten unregelmäßiger eingenommen als früher (13)
Krankenhausaufenthalt durchgemacht (13)
von anderen in einen gesetzte Erwartungen enttäuscht (12)
persönliche Beziehungen (Ehe ausgenommen) auf Wunsch des Partners auseinandergegangen (11)
"mußten Sie sich damit abfinden, daß Sie Ihr berufliches Ziel nie erreichen würden?" (11)
Lebensunterhalt mußte durch andere bestritten werden (11)
naher Verwandter erkrankt, mit dem man ständig zusammenlebte (1o)
Situation miterlebt, die einen in panische Angst versetzt hat (1o)
weniger Arbeit zu verrichten als früher (1o)
Rückschlag in der beruflichen Laufbahn erlitten (1o)
aus persönlichen oder weltanschaulichen Gründen beruflich benachteiligt (9)
Arbeitsplatz drohte unverschuldet verloren zu gehen (9)
mehr Arbeit zu verrichten als früher (9)
neue Kollegen bekommen (9)
Zusammensetzung des Freundeskreises hat sich wesentl.geändert (9)
Mahlzeiten regelmäßiger eingenommen als früher (9)
schwere Krankheit durchgemacht)8)
Verwicklung in einen Prozeß (8)
Verlust eines vertrauten Gesprächspartners (8)

durch wichtige eigene Entscheidung in Gegensatz zu vertrauten Personen geraten (8)
Familie, in der man lebte, durch Weggang von Kindern oder Geschwister kleiner geworden (8)
Suche nach Arbeitsplatz drohte erfolglos zu sein (8)
wesentliche berufliche Verantwortung entzogen worden (7)
nur knapp einer lebensgefährlichen Situation entronnen (7)
unter extremer Hitzeperiode gelitten (7)
erstmals Kenntnis von einer eigenen schweren Krankheit erhalten(6)
Arbeitsplatz gewechselt (6)
finanziell selbständig geworden (6)
neue Vorgesetzte bekommen (6)
von anderen intimen Beziehungen des Partners Kenntnis erhalten(6)
gerichtliche Anklage wegen eines Vergehens (6)
Angriff erlitten wegen politischer oder weltanschaulicher Fragen(6)
Schulden gemacht (6)
eine Arbeitsstelle mußte gesucht werden (6)
Änderung der Arbeitszeiten (6)
starkem Straßenlärm ausgesetzt (6)
außergewöhnliche berufliche Mißerfolge (6)
Entscheidung notwendig zwischen mehreren berufl.Möglichkeiten(5)
berufliche schwerwiegende Fehlentscheidung getroffen (5)
in Konflikt mit der Polizei geraten (5)
langer bestehendes Arbeitsverhältnis gekündigt worden (5)
Schwierigkeiten, eingegangene finanzielle Verpflichtungen einzuhalten (5)
allein in eine andere Gegend gezogen (5)
naher Verwandter schwer erkrankt, mit dem man nicht ständig zusammenlebte (5)
wesentlich weniger Freizeit als früher (5)
selber langer bestehendes Arbeitsverhältnis gekündigt (5)
Gehalt zurückgestuft worden (5)
Auseinandersetzungen mit Verwandten oder Freunden (5)
das Rauchen aufgegeben (5)

---

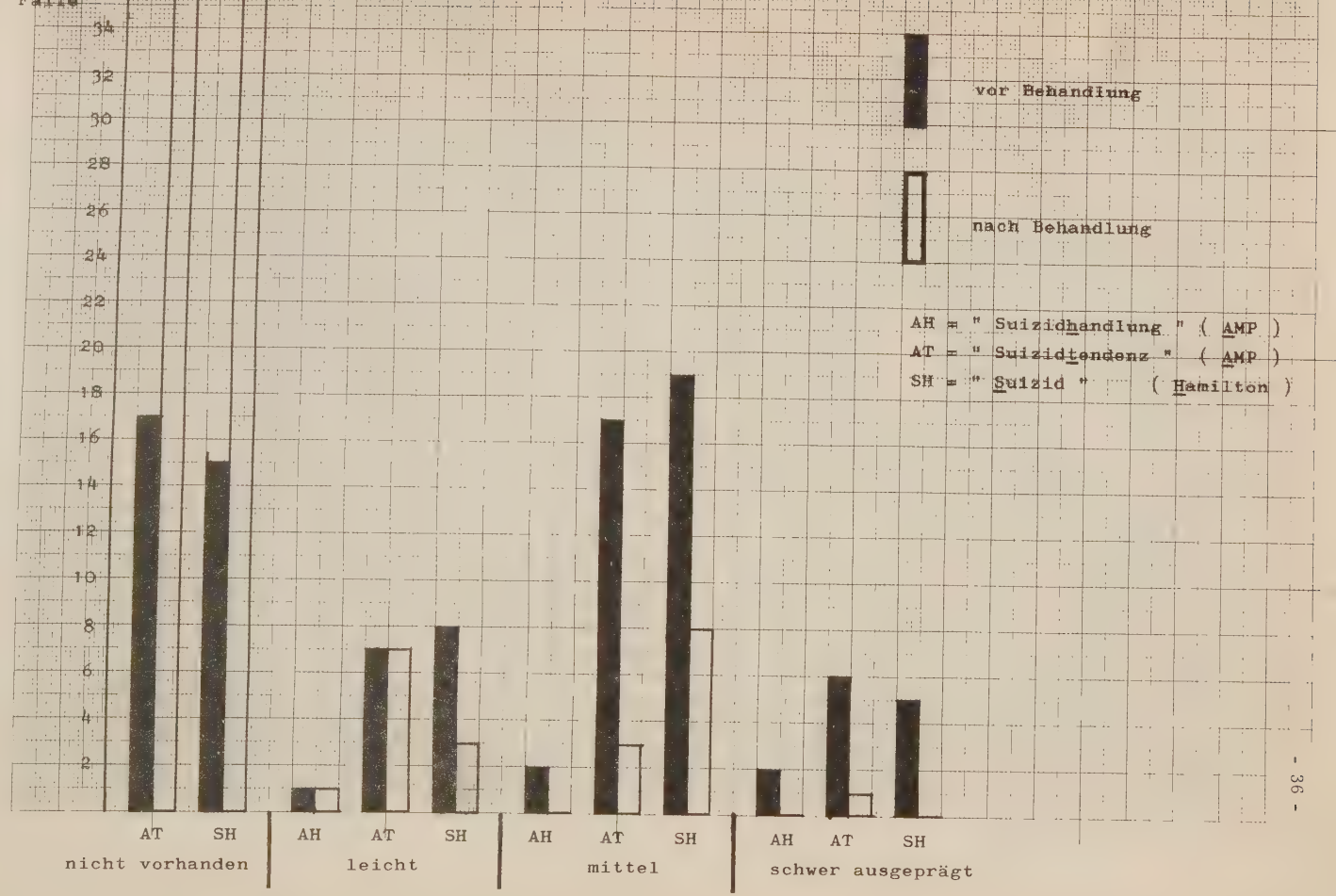
10 Items erhielten je 4, 15 Items je 3, 15 Items je 2, 21 Items je 1 und 21 Items keine positive Antwort.

Der nach Abschluß der Behandlung vorgelegte KSF sollte darüber Aufschluß geben, ob im Behandlungsmonat Krisensituationen neu

hinzugekommen waren. Es werden also im Folgenden nur Items berücksichtigt, die auf dem zweiten Fragebogen erstmals bestätigt sind. (20 Fragebögen waren verwertbar.)
Während der Behandlung war neu Aufgetreten (Häufigkeit in Klammern):
Mahlzeiten regelmäßiger eingenommen (8)
länger oder/und regelmäßiger geschlafen als früher (8)
Krankenhausaufenthalt (5)
wesentlich mehr Freizeit als früher (5)
Mahlzeiten unregelmäßiger eingenommen als früher (4, davon 3 ambulante Patienten)
weniger Arbeit (4)
sexuelle Gewohnheiten mußten geändert werden (3)
schwere Krankheit durchgemacht (3)
wesentliche von anderen in einen gesetzte Erwartungen enttauscht(3)
seltener sexuellen Kontakt als früher (2)
länger bestehendes Arbeitsverhältnis wurde gekündigt (2)
Schwierigkeiten, finanzielle Verpflichtungen einzuhalten (2)
neue Kollegen (2)
Lebensunterhalt mußte durch andere bestritten werden (2)
Situation erlebt, die einen in panische Angst versetzt hat (2)
Arbeitsstelle mußte gesucht werden (2)
schwere Auseinandersetzungen mit Verwandten oder Freunden (2)
mehr für soziale Fragen engagiert als früher (2)
Verlassen des Elternhauses auf Verlangen der Eltern (2)
---
weitere 43 Items mit je 1 Bestätigung

Bei Abschluß der Behandlung waren nur so wenige Patienten dazu bereit, den Fragebogen nochmals auszufüllen, daß eine Auswertung des vorhandenen Materials nicht sinnvoll ist. Über den Untersuchungszeitraum wurden lediglich einzelne selbstverständlich mit dem stationären Aufenthalt verbundene Änderungen der Lebensumstände genannt.

Speziell zur Frage der Suizidalität wurden unter Benutzung der beiden AMP-Items "Suizidtendenzen" und "Suizidhandlungen" und des Hamilton-Items "Suicid" bei Behandlungsbeginn und nach Abschluß der Behandlung eine suizidale und eine nicht suizidale Patientengruppe gebildet. (Drei Patienten mit im Verlauf aufgetretener Symptomprovokation bzw. Verdacht hierauf nahmen nicht teil.)
Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse:


vor Behandlung
nach Behandlung
AH = " Suizidhandlung " (AMP)
AT = " Suizidtendenz " (AMP)
SH = " Suizid " (Hamilton)
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
AT SH AH AT SH AH AT SH AH AT SH
nicht vorhanden
leicht
mittel
schwer ausgeprägt

Verteilung der Lebenskrisen auf suizidale und nicht suizidale Patienten

Die Items des KSF wurden zu 5 Lebensbereichen zusammengefaßt.

N= Anzahl der KSF-Items zum genannten Lebensbereich

n= Anzahl der mindestens einmal zutreffenden Items

Lebensbereich	N	n	Krisenzahl suizidaler Patienten (32)	Krisenzahl nichtsuizidaler Patienten (15)	Signifikanzniveau
...kheit und damit zusammenhängende Lebensgewohnheiten	22	5	48 (30,0%)	14 (18,67%)	p= 0,001
Störungen der sozialen Beziehungen	14	4	26 (20,31%)	6 (10,00%)	p= 0,001
Berufliche Ausbildung	38	14	81 (18,08%)	20 (9,52%)	p= 0,001
Finanzielle Probleme	14	6	33 (17,19%)	7 (7,78%)	p= 0,01
Familie, persönliche Umstände	26	13	66 (15,87%)	22 (11,28%)	p= 0,001

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die höchstmögliche Anzahl zutreffender Krisen der jeweiligen Patientengruppe, wobei nur die mindestens einmal bestätigten Krisen (n) berücksichtigt wurden.

Kasuistik

Eine Provokation paranoid-halluzinatorischer Symptome führte in einem Fall zum Abbruch der Untersuchung in der ersten Woche. Der 41-jährige Patient erhielt Clomipramin. Bei der Erstuntersuchung fielen seine Gespanntheit und Zerfahrenheit auf. Realitätsverlust trat jedoch erst im Laufe der ersten Behandlungswoche ein.

Bei einer 39-jährigen Patientin berichtete der nachbehandelnde Stationsarzt von einer paranoiden Symptomatik. Ein Zusammenhang mit dem verabreichten Maprotilin ist jedoch sehr fraglich, da sie das Medikament 4 Wochen vertragen hatte und außerdem der Dekompensation ein Konflikt mit dem Ehemann voranging. Diese Patientin hat sich kurze Zeit nach Abschluß der Behandlung suicidiert.

Eine weitere Patientin (44 Jahre) dekompensierte 1 Woche nach Beginn der Behandlung mit Maprotilin. Ereignisse der gleichen Art waren bei ihr jedoch bereits wiederholt auch ohne thymoleptische Therapie beobachtet worden. Bei ihr war die neuroleptische Therapie bereits längere Zeit vor Verabreichung des Thymoleptikum beendet worden.

Drei Patienten klagten über Übelkeit nach der Einnahme der Kapseln. In einem Fall wurde deswegen die Untersuchung abgebrochen. Ausgeprägte orthostatische Beschwerden wurden nicht beobachtet, wohl aber Mundtrockenheit, deren Ursache bei der gleichzeitigen neuroleptischen Behandlung nicht eindeutig zu erkennen war.

Diskussion

Methodik:

Während der Untersuchung der 50 schizophrenen Kranken wurde die Problematik deutlich, die mit dem Einsatz umfangreicher Selbstbeurteilungsbögen bei depressiven Patienten verbunden ist. Nicht alle Patienten konnten zum Ausfüllen der Bögen motiviert werden. Dies ist insoweit verständlich, als sich bei vielen der Schizophrenen - obwohl frei von produktiven Symptomen - nach langjähriger Krankheit eine Neigung zur "Abkapselung" entwickelt hatte und zum Untersuchungszeitpunkt zusätzlich eine depressive Symptomatik vorlag. Interessenlosigkeit, Antriebsarmut und Konzentrationsstörungen waren nach klinischem Eindruck die wesentlichen Ursachen dafür, daß am 1. Untersuchungstag insgesamt nur 40 Patienten den DS-Bogen ausfüllten. Ihre Zahl nahm im Verlauf des Behandlungszeitraums auf 32 ab. Einige Patienten weigerten sich, dieselben Fragen mehrmals zu beantworten.
Einige Fragen wurden von Patienten als "unsinnig" abgelehnt oder nicht verstanden. Erläuterungen konnten vom Untersucher nur begrenzt gegeben werden, um die Spontaneität der Antworten nicht zu beeinflussen. Speziell beim Beantworten des Krisensituationsfragebogens waren Erläuterungen notwendig und in diesem Fall auch erlaubt, da es um die Erhebung möglichst objektiver Daten ging. Durch kontrollierendes Fragen wurde deutlich, daß Begriffe des Fragebogens für hospitalisierte Patienten andere Bedeutung erlangt haben, als dies für Personen der Fall ist, die an eine außerklinische Wirklichkeit angepaßt sind. Eine langjährige stationär behandelte Patientin bestätigte das Item "größere Schulden gemacht", zumal sie (bei Nachfrage) sich von einer Mitpatientin 10 DM geliehen hatte.
Falschbeantwortung der eingesetzten Fragebögen in wesentlichem Umfang wurde durch Kontrollen von Seiten des Untersuchers mit großer Wahrscheinlichkeit vermieden. Für zukünftige Untersuchungen empfiehlt sich jedoch die Entwicklung besonderer Fragebögen, die z.B. der Begriffsbildung und dem sprachlichen

Verständnis von Personen mit geringerem Bildungsgrad bzw. durch langfristige soziale Desintegration verändertem Wertmaßstab angemessen sind.
Die Korrelationsanalyse der Subskalen der angewandten Beurteilungsbögen wurde anhand der Ergebnisse des 1. Untersuchungstages durchgeführt. Bei den Berechnungen wurden nur die Befundbögen einer Medikamentengruppe verwertet (n = 18).

Das Hamiltonscore besaß nur mit jeweils der Subskala "Angst" von DS einen hohen Zusammenhang. Auch zwischen den jeweils 12 DS- und AMP-Subskalen überwiegt der niedrige Zusammenhang (50,0 %). Es bestand ein hoher Zusammenhang in 11,8 % der 144 Vergleichsmöglichkeiten.
Aussagen über den Wert des DS sind aus diesen numerischen Ergebnissen jedoch nicht abzuleiten. Betrachtet man die Zielsymptome der Subskalen mit besonders niedriger Korrelation, so ergibt sich, daß die entsprechenden Subskalen unterschiedliche Qualitäten beurteilen. Insgesamt besitzen beim AMP-System somatische Faktoren eine erhebliche Bedeutung im Gegensatz zum DS-Bogen (lediglich Subskala 11 mit 11 Items).

Die Ergebnisse:

Trotz mancher Bedenken gegenüber dem Einsatz der Selbstbeurteilungsbögen am vorliegenden Krankenkollektiv, ergibt sich eindeutig aus Selbst-, wie aus Fremdbeurteilungsskalen eine signifikante Besserung des psychopathologischen Befundes im Behandlungsverlauf, sowohl mit Maprotilin, als auch mit Clomipramin.
Weil in dieser Studie ohne Plazebo gearbeitet wurde, weil außerdem die bereits vor Untersuchungsbeginn verabreichte neuroleptische Behandlung fortgesetzt wurde und weil zwei nahezu gleichartig wirkende Thymoleptika verabreicht wurden, lassen die Ergebnisse nicht den Schluß zu, daß diese beiden Medikamente für die Befundbesserung verantwortlich waren.

Im Vordergrund muß daher der Vergleich der beiden Substanzen stehen. Diese beeinflussen das Neurotransmittersystem auf unterschiedliche biochemische Weise. Außerdem wird in dem von KIELHOLZ entworfenen Schema Maprotilin eher dem Amitriptylin und Clomipramin dem Imipramin zugeordnet, wobei allerdings eine enge "Nachbarschaft" in diesem Schema besteht und beide Substanzen etwa in der Mitte zwischen überwiegend aktivierenden und sedierenden Antidepressiva angeordnet sind.

Unter Maprotilin nahm der Hamilton-Gesamtscore von 28,5 vor der Behandlung auf 10,8 Punktwerte am 28. Behandlungstag ab, unter Clomipramin lagen die entsprechenden Werte bei 31,6 bzw. 15,4. Diese Veränderungen waren für beide Präparate auf dem 1 %igen Niveau signifikant, ohne daß sich aber ein Unterschied der beiden Substanzen im Hinblick auf ihre Wirksamkeit statistisch absichern ließ. Auch die Besserungs- und Provokationsquotienten von 10 Einzel-Items des AMP-Systems zeigten zwischen beiden medikamentösen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede.

Verglich man mit Hilfe des Wilcoxon-Verfahrens die jeweils 12 Syndrome der beiden Medikamentengruppen, so lagen die Werte des Apathischen, des Gehemmt-Depressiven, des Hypochondrischen und des vegetativen Syndroms (BAUMANN) unter Clomipramin am 8. Behandlungstag signifikant niedriger, als unter Maprotilin. Maprotilin schien aber das somatisch-depressive Syndrom schneller zu beeinflussen.

Die Auflistung der Symptomkombinationen nach IMICH (S. 21 u. 22) dient weniger der Verlaufsanalyse, als der Beschreibung des behandelten depressiven Syndroms. Die jeweilige Intensität des Symptoms blieb unberücksichtigt. Es wird deutlich, daß die 5 nach IMICH wichtigen Symptome einzeln wesentlich seltener vorkommen, als ihre Kombinationen. Ein Häufigkeitsgipfel liegt bei Syndromen aus 3 und 4 Symptomen.

Die Kombination "Psychomotorik herabgesetzt, Denkablauf verlangsamt, Stimmung vital-traurig" ist bei beiden Medikamentengruppen die häufigste.
Drei Kombinationen aus vier Symptomen sind ebenfalls relativ häufig. Umsomehr erscheint erwähnenswert, daß das Syndrom aus Verlangsamung des Denkablaufs, ängstlich-gequält-klagsamer sowie vital-trauriger Stimmung und Hypochondrie, Schuld- und Verarmungsgedanken grundsätzlich mit herabgesetzter Psychomotorik verbunden war.

Alle 5 Symptome gleichzeitig waren mit 4 Fällen in beiden Medikamentengruppen ebenfalls relativ häufig vertreten, d.h. bei Maprotilin (n = 23) in 17,4 %, bei Clomipramin (n = 24) in 16,7 % der Fälle.

Die Kombinationen der von IMICH genannten wesentlichen Symptome eines depressiven Symptoms lagen deutlich gehäuft vor. Dies spricht dafür, daß bei den behandelten Patienten tatsächlich typische depressive Syndrome vorlagen.
Zur Verlaufskontrolle dürfte aus dieser Auflistung lediglich die Kombination aller 5 Symptome sowie "keines der Symptome" geeignet sein. Diese beiden Kategorien lassen auch eine Befundbesserung erkennen. Zumal nicht anzunehmen ist, daß alle 5 Symptome synchron gebessert wurden, zählen Patienten, die ursprünglich 4 oder 5 der Symptome aufwiesen, im Behandlungsverlauf zu einer Gruppe mit weniger Symptomen.
Darauf mag auch die Tatsache zurückzuführen sein, daß z.B. die eben erwähnte häufigste Kombination aus 3 Symptomen im Untersuchungszeitraum anfangs sogar zunimmt, was erst recht für die Kombination aus den 2 Symptomen "Psychomotorik herabgesetzt" und "Stimmung vital-traurig" gilt. Diese beiden Symptome sind auch in allen höheren, häufig aufgetretenen Kombinationen enthalten und haben offensichtlich am längsten an Aktualität behalten.

Die Auszählung der Krisensituationen (Seite 26) ergibt, daß für den einzelnen Patienten nicht mehr als 15 % der 144 Krisen zutrafen. Die angegebenen Krisen waren ungleichmäßig verteilt.

Die Tatsache erscheint interessant, daß erstmals aufgetretene Krankheiten bzw. der durchgemachte Krankenhausaufenthalt zu den häufigsten Angaben gehören. Durch Fragen der Patienten wurde wiederholt die Hemmung deutlich, ihren durchgemachten "Nervenzusammenbruch" als Krankheit zu akzeptieren. Es ist anzunehmen, daß z.B. durchlebte Derealisationsphänomene nicht immer als "durchgemachte Krankheit" akzeptiert wurden. Dennoch können auch ohne "Krankheitseinsicht" etwa subjektiv erlebte plötzliche Umweltveränderungen zu hochgradiger Verunsicherung und Isolationstendenzen führen, wie im beobachteten Fall einer 53-jhr., sehr differenzierten Patientin. Bei aller Dissimulationstendenz gegenüber psychotischen Symptomen erscheint die Angabe von akuten Erkrankungen im KSF-Bogen unerwartet häufig, selbst wenn es sich vereinzelt um somatische Krankheiten handeln kann. Demnach ist anzunehmen, daß im Erleben der schizophrenen, meist postremissiven Patienten die Krankheit eine sehr große Rolle gespielt hatte, sei die Depression im Sinne einer "Streßreaktion" oder eines "postremissiven Erschöpfungssyndroms" zu verstehen (COHEN, Heinrich, Seite 9).
Die weiterhin häufig genannten Änderungen der Lebensgewohnheiten sind zu einem Teil zwangsläufig mit der vorausgegangenen Aufnahme in stationäre psychiatrische Behandlung verbunden. Auch diese Maßnahme - so notwendig sie sein mag - hat demnach möglicherweise pathogenetische Bedeutung beim depressiven Syndrom Schizophrener. Nicht auszuschließen ist jedoch die Tatsache, daß es sich bei der Änderung der Lebensgewohnheiten in manchen Fällen bereits um Symptome bzw. Konsequenzen der beginnenden Depression gehandelt hat: Reduktion der sexuellen Aktivität, Schlafstörungen, Appetenzstörungen usw.

Die Auflistung der Krisensituationen ist geeignet, die besonderen Lebensumstände der untersuchten Kranken zu beschreiben.
Um zumindest mit Einschränkungen kausale Zusammenhänge zu untersuchen, wurde die Hypothese überprüft, daß sich die Rate der Krisensituationen gleichmäßig über die gesamte Population verteilt.
Bei getrennter Auszählung der von den suicidalen und nicht-suicidalen Patienten angegebenen Lebenskrisen ergab sich eine deutlich höhere Anzahl von Krisen bei den als suicidal eingestuften Patienten.
Durch Skalen- bzw. Faktorenanalyse konnten hochsignifikante Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Items in den beiden Patientengruppen festgestellt werden, wie aus der Tabelle (Seite 30) hervorgeht. In jedem der 5 Lebensbereiche lagen in der Gruppe der suicidalen Patienten signifikant häufiger Lebenskrisen vor, als in der Gruppe der nicht-suicidalen.

Bei der Komplexität der Zusammenhänge, die zu Suicidhandlungen von Patienten mit depressiven Verstimmungszuständen führen können, wird zwar eine signifikante Häufung von Lebensveränderungen, vor allem im persönlichen, beruflichen und finanziellen Bereich, vor dem Ausbruch der Erkrankung nachgewiesen, wobei aber die subjektive Bedeutung, die diese Lebenskrisen für den einzelnen Patienten und sein suicidales Verhalten haben, nicht zuverlässig beurteilt werden kann.

Ob das depressive Syndrom insgesamt in kausalem Zusammenhang mit den Lebenskrisen steht, ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht mit ausreichender Sicherheit zu klären. Dadurch bedingt, daß z.B. keine sicher aussagekräftigen Meßmethoden bestehen, die alle möglicherweise wichtigen Faktoren der Depressionsentstehung der behandelten

Patienten in ihrem speziellen - zum Teil langfristig stationären - Lebensrahmen erfassen, konnten nur Hinweise auf besonders häufige Krisensituationen gefunden werden. Die Bedeutung der vorher verabreichten Neuroleptika z.B. ist im Einzelfall ebenso nicht zu erfassen, wenn auch ihre depressionsfördernde Wirkung bekannt ist.

Insgesamt wurde durch die ungleiche Verteilung der Lebenskrisen auf suicidale und nichtsuicidale Patienten der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang verstärkt. Bei Betrachtung der einzelnen Krisensituationsfragebögen wird bei aller statistischen Häufung bestimmter Krisen jedoch deutlich, daß die tatsächliche Entwicklung einer depressiven Symptomatik meistens in Zusammenhang mit der Individualdisposition zu verstehen ist (Seite 8), also mit psychodynamischen Faktoren der lebensgeschichtlich gewordenen Persönlichkeit (BENTE) bzw. mit der verminderten Belastbarkeit des Schizophrenen, besonders in der postremissiven Phase (HEINRICH).
Die Ergebnisse stützen insgesamt die eingangs ausgeführten Gedanken zur Frage "Individualdisposition und Umwelt" (Seite 8 und 9). Gerade der Gedanke, daß der Einsturz der persönlichen Identität durch die schizophrene Episode zu einer überwältigenden Einsicht in die eigene dynamische Insuffizienz geführt habe, wird umso überzeugender dadurch, daß häufig krankheitsbedingte Veränderungen der Lebenssituation von den Patienten angegeben wurden, z.B. "erstmals ernsthaft erkrankt", "Krankenhausaufenthalt durchgemacht", Veränderungen der Gewohnheiten (Schlaf, Ernährung, Sexualität), die möglicherweise bereits Ausdruck des gestörten dynamischen Persönlichkeitsgefüges waren.
Zusammenfassend wurde die Notwendigkeit der syndromgenetischen Trias Morbus - Pharmakon - Individualdisposition für die Entstehung des depressiven Syndroms bei Schizophrenen bestätigt (Seite 1). Dabei wurde durch diese Unter-

suchung speziell die Bedeutung der Lebenssituation bestätigt, die aber offensichtlich überwiegend durch das Krankheitsgeschehen selbst sowie durch die eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen (z.B. Neuroleptika, stationäre Aufnahme usw.) und Individualdisposition, also durch alle drei Bereiche der genannten Trias, geprägt war.

Schlußbetrachungen:

Bei der Frage nach der Indikation von Thymoleptika bei depressiven schizophrenen Patienten müssen unabhängig vom insgesamt eindeutig positiven Behandlungsverlauf in dieser Studie auch die Risiken bedacht werden.

Wie in der Kasuistik berichtet, suicidierte sich eine 39-jährige Patientin nach Abschluß der Untersuchung. Ihre Befunderhebung ergab nach ursprünglich "mittel ausgeprägten" Suicidtendenzen (AMP) am 28. Tag keine solche Symptomatik mehr. Das verabreichte Antidepressivum (Maprotilin) wurde nach dem Untersuchungszeitraum abgesetzt. Dem Suicid ging eine schwere milieubedingte Lebenskrise der Patientin direkt voraus. Eine Suicidverursachung durch das Medikament ist in diesem Fall unwahrscheinlich; eher wäre die Fortsetzung der Behandlung angezeigt gewesen.

Die deutliche Abnahme der Suicidalität (Seite 29) im Behandlungsverlauf spricht ebenfalls vom Grundsatz her zumindest nicht gegen die Indikation von Antidepressiva bei depressiven Syndromen schizophrener Patienten, soweit keine akute psychotische Symptomatik vorliegt. Es muß allerdings vermutet werden, daß bei dieser Krankengruppe bezüglich einer Suicidprovokation durch Steigerung des psychomotorischen Antriebs durch Antidepressiva entsprechende Grundsätze gelten wie bei affektiven Psychosen. Wenn auch während dieser Untersuchung keine eindeutig oder auch nur wahrscheinlich medikamentös bedingte Suicidprovokation beobachtet wurde, ist bei Schizo-

phrenen doch ein erhöhtes Suicidrisiko über den Vorgang der Provokation produktiver Symptomatik denkbar, unter der es z.B. zu imperativem, selbstgefährlichem Verhalten kommen kann.
Verdacht einer Symptomprovokation besteht in zwei Fällen der Untersuchung. Ein in der Kasuistik erwähnter 41-jhr. ambulanter Patient war bereits am 1. Untersuchungstag präpsychotisch: Psychomotorische Unruhe, Konzentrationsstörungen, formale Denkstörungen. Am 14. Behandlungstag wurden wahnhafte Gedanken festgestellt. Er wurde stationär aufgenommen.
Im Fall einer 44-jährigen Patientin wurden ebenfalls bei Behandlungsbeginn formale Denkstörungen, insbesondere Inkohärenz, beobachtet sowie Ich-Störungen, Beeinträchtigungswahn und leichte Antriebssteigerung (bei depressiver Stimmungslage). Die Beschwerden waren allerdings eher im Sinne einer defektuösen, als einer akut produktiven Symptomatik zu bewerten. Das erregt-agitierte Verhalten nach der ersten Behandlungswoche war bereits mehrfach im langjährigen Behandlungsverlauf dieser Patientin beobachtet worden. Ein kausaler Zusammenhang mit dem verabreichten Antidepressivum ist fraglich, aber möglich.

Bei allen Unsicherheitsfaktoren erscheint die Indikation eines Antidepressivums bei Schizophrenen besonders fragwürdig, wenn bereits akute oder subakute produktive Symptomatik vorliegt, speziell bei psychomotorischer Antriebssteigerung.
Auch die gleichzeitige Intensivierung der bisherigen neuroleptischen Behandlung bietet sich nicht als Ausweg an, da in diesem Fall wiederum die bekannte depressionsfördernde Aktivität vieler Neuroleptika möglicherweise dem gleichzeitig verabreichten Antidepressivum entgegen wirkt.

Soweit die schizophrene Psychose dies zuläßt, sollte als erste Maßnahme eine Herabsetzung der Neuroleptikagabe erfolgen. Ansonsten käme der Wechsel auf ein anticholinergwirkendes oder schwachpotentes Neuroleptikum (mit antidepressiver Wirkkomponente) infrage. In Anbetracht der bekannten Risiken von Symptom- und Suicidprovokation erscheint der Einsatz von Antidepressiva als Mittel der letzten Wahl angebracht, welches allerdings bezüglich der depressiven Symptomatik Erfolg bringen kann.
Das Antidepressivum sollte im Einzelfall entsprechend seinem Wirkprofil gewählt werden. Der biochemische Wirkmechanismus scheint nach dieser Untersuchung wenig Bedeutung zu besitzen.

Entwickelt sich nach Erreichen der Remission einer schizophrenen Psychose und nach Absetzen der Neuroleptika eine Depression, so sollte, wenn sich schwachpotente Neuroleptika mit antidepressiver Wirkkomponente nicht bewähren, ein Thymoleptikum mit einem solchen Neuroleptikum oder Depot-Neuroleptikum kombiniert werden, um eine erneute soziale Desintegration durch einen weiteren psychotischen Schub und stationäre Wiederaufnahme zu vermeiden.

Medikamentöse Maßnahmen allein können jedoch besonders langfristig bei der Vielseitigkeit des Problems dem Patienten nicht gerecht werden. Findet die Bedeutung individueller und situativer Faktoren immer mehr Bestätigung, so erscheint eine medikamentöse Behandlung nur im Zusammenhang mit individueller soziotherapeutischer Betreuung geeignet, dem Patienten im Einzelfall längerfristig zu helfen.

Zusammenfassung

50 schizophrene Patienten unter fortgesetzter neuroleptischer Behandlung, die eine unterschiedliche depressive Symptomatik aufwiesen, wurden im Rahmen eines vierwöchigen Doppelblindversuches mit Clomipramin im Vergleich zu Maprotilin wöchentlich untersucht.

Der psychopathologische Befund wurde mit Hilfe der Hamiltonskala für Depressionen, des AMP-Systems und eines Selbstbeurteilungsbogens (DS-Janke) dokumentiert.

Bei einer Patientin wurde die Behandlung wegen Unverträglichkeit des Medikaments abgebrochen, in zwei Fällen geschah dies wegen Verdacht auf Symptomprovokation. Eine 39jährige Frau suizidierte sich nach Behandlungsende im Verlauf einer familiären Krise, wobei die Erleichterung des Suizides durch das Thymoleptikum nicht auszuschließen ist. Sonstige Zwischenfälle traten nicht auf.

Unter der Behandlung mit beiden Medikamenten besserte sich das anfängliche Hamiltonscore etwa auf die Hälfte (Seite 19). Eine unterschiedliche Gesamtwirksamkeit ergab sich anhand zweier statistischer Tests nicht (Seite 24).

Die Auswertung der AMP-Ergebnisse nach BAUMANN erlaubte die Darstellung der Verläufe von 12 Syndromen für beide Medikamente (Seite 20). Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde berechnet, daß das "somatisch-depressive" Syndrom schneller bei der Maprotilin-behandelten, das "hypochondrische" Syndrom dagegen schneller bei der Clomipramin-behandelten Gruppe gebessert wurde. Ein unterschiedliches "Wirkprofil" war daraus jedoch letzlich nicht abzuleiten trotz unterschiedlichem Wirkmechanismus beider Substanzen.

Eine Auszählung von fünf nach IMICH wichtigen Symptomen an jedem Untersuchungstag ergab, daß deren Kombinationen deutlich häufiger auftraten als die Einzelsymptome (Seite 21). Diese Methode erwies sich als geeignet zur Syndrombeschreibung, weniger zur Verlaufskontrolle.

Die Verläufe von 12 Subskalen des Depressionsselbstbeurteilungsbogens wurden graphisch dargestellt (im Anschluß an Seite 22). Wegen der geringen Korrelation zwischen Fremd- und Selbsbeurteilungsbögen und weil die DS-Bögen nicht vollständig von den Patienten ausgefüllt waren, wurden nur die Fremdbeurteilungsskalen statistisch verwertet (abgesehen von der Korrelationsanalyse).

Die Darstellung speziell der Suizidtendenzen nach Hamiltonskala und AMP-System (Seite 29) läßt eine deutliche Abnahme dieses Symptoms erkennen.

In der Diskussion wurde ausgeführt, daß die Ergebnisse methodisch bedingt jedoch nicht als Wirksamkeitsnachweis der Medikamente interpretiert werden können sondern lediglich einen Vergleich beider Substanzen zulassen.

Aus den Krisensituationsfragebögen ist zu entnehmen, daß im dreimonatigen Zeitraum vor Ausbruch des depressiven Syndroms Veränderungen im ganz persönlichen Bereich am häufigsten auftraten : Sexualität, Eß- und Schlafgewohnheiten, Krankheiten. Es folgen finanzielle Probleme, Störungen der zwischenmenschlichen Beziehungen und die berufliche Situation. Auffallend war eine häufige Angabe von Änderungen, die mit Krankheit zusammen hingen.

Die getrennte Auszählung der Krisen einer suizidalen und einer nicht suizidalen Patientengruppe ergab eine signifikant höhere Krisenzahl bei den suizidalen Patienten. Die Verteilung der Krisen aus fünf Lebensbereichen auf die beiden Gruppen wurde in einer Tabelle dargestellt (Seite 30).

Über die kausale Bedeutung von Lebenskrisen für die Entwicklung eines depressiven Syndroms sind nur mit Einschränkung Aussagen möglich. Die Ergebnisse sprechen eher für solche Zusammenhänge, wobei jedoch insgesamt deutlich wurde, daß auf die gleichzeitige Berücksichtigung der drei Faktoren Morbus-Pharmakon-Individualdisposition nicht verzichtet werden kann.

Als therapeutisches Vorgehen beim depressiven Syndrom schizophrener Patienten kommt zusätzlich zu den notwendigen sozialtheapeutischen Maßnahmen soweit vertretbar eine Réduktion der Neuroleptikagabe, Wechsel auf ein geeignetes Neuroleptikum

oder - erst dann - der Einsatz eines Thymoleptikums in Betracht, wobei die Gefahren einer Provokation von Suizid oder produktiven Symptomen zu bedenken sind.

Literatur-Verzeichnis

1 Affleck, J.W., J.C.D.Booth, A.D.Forrest, K.J.Mackay: The effect of Thioproperazine administered by a continuous method on longterm schizophrenic patients. J.Ment.Sci.1o8: 862-864 (1962)

2 Alcaron, R.De, M.W.P.Carney: Severe depressive mood changes following slow-release intramuscular Fluphenazine injection. Brit.Med.Jur.3, 564-567 (1969)

3 Angst, J.: Die somatische Therapie der Schizophrenie. Thieme

4 Angst, J., B.Woggon: Klinische Prüfung von fünf Depotneuroleptika. Arzneimittel-Forsch.25 (2): 267-27o (1975)

5 Ayd, F.J.: Drug-induced depression: fact or fallacy. New York J.Med.58: 354-356 (1958)

6 Ayd, F.J., Jr.: Maprotiline: an effective tetracyclic antidepressant. Intern.Drug Ther.Newsletter 8: 17-24 (5&6/1973)

7 Baeyer, W.von: Erschöpfung und Erschöpftsein. Der Nervenarzt 32, 5:193-199 (1961)

8 Battegay, R., A.Gehring: Vergleichende Untersuchungen an Schizophrenen der präneuroleptischen und der postneuroleptischen Ara. Pharmakopsychiat.1: 1o7-122 (1968)

9 Baumann, U.: Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopathologie-Skalen. Arch.Psychiat.Nervenkrankheiten 219: 89-1o3 (1974)

1o Bente, D.: Psychodynamische Aspekte der neuroleptischen Behandlungsverfahren. Zeitschr.für Psychother.und med.Psychol. 8, 4: 127-132 (1958)

11 Bieber, H., J.Kugler: Die Behandlung von depressiven Kranken mit Chlorimipramin-Infusionen. Arch.für Psychiatr.212, 3: 329-338 (1969)

12 Boardman, R.H., S.Conway, M.S.Bethell, A.G.Fullerton: Lancet II: 4o1 (1962)

13 Bohacek, N.: Pharmakogene depressive Verschiebung. Excerpta Med.Intern.Congr.Ser.129: 1o8o-1o82 (1966)

14 Bohacek, N.: Zur Frage der psychologischen Motivation des pharmakogenen depressiven Syndroms.

15 Brown-Thomsen, J.: Review of clinical trials with Pipotiazine, Pipotiazine undecylenate and Pipotiazine palmitate. Acta psychiat.scand.Suppl.241: 119-138 (1973)

16 Caratsch, C.G., P.G.Waser: Tricyclic antidepressants: action on synaptosomal Acetylcholinesterase and APTase in the brain of guinea pigs and subcellular distribution. Neuropharmacology 12: 563-575 (1973)

17 Carney, M.W.P., B.F.Sheffield: The long-term maintenance treatment of schizophrenic outpatients with depot-flupenthixol. Curr.med.res.Opinion 1: 1-7 (1973)

18 Carney, M.W.P.: Flupenthixol and the outpatient maintenance treatment of schizophrenia. Corr.Br.J.Psychiat.121: 458-472 (1972)

19 Cohen, S., Leonard, C.V., N.L.Farberow, E.S.Shneidman: Tranquilizers and the suicide in the schizophrenic patient. Arch.gen.Psychiat.11: 312-321 (1964)

20 Cohen, W.J., N.H.Cohen: Combined lithium and haloperidol therapy: A dangerous combination producing irreversible brain damage. Excerpta med.Amsterdam, Internat.Congr.Ser.296: 42

21 Conrad, K.: Die beginnende Schizophrenie. Thieme,Stuttgart 1958

22 Delay, J., P.Pichot, P.Lempériére, R.Bailly: L'emploi des buthyrophenones en psychiatrie. Etude statistique et psychometrique. Vortrag: Symp.Internationale sull 'Haloperidol e Triperidol, Mailand, 18.11.1962, 305-319

23 Dencker, S.J., K.Frankenberg, U.Malm, B.Zell: A controlled one-year study of pipotiazine palmitate and fluphenazine decanoate in chronic schizophrenic syndromes. Acta psychiat.scand.Suppl.241: 101-118 (1973)

24 Donat, H.: Zur Frage der Depression bei der Behandlung mit Depotneuroleptika. in Solms-Rödelheim und Gross: Probleme der Langzeittherapie mit Depotneuroleptika. Facultas, Wien 1975

25 Enerheim, B., C.G.Gottfries, C.Sunden: Clinical trials with flupenthixol treatment on chronic schizophrenic psychoses. Nord.psykiat.14 (3): 239-244 (1970)

26 Engelmeier, M.-P.: Die Elementarsphäre der psychischen Zentralfunktionen im Lichte psychiatrischer Pharmakotherapie. in Kranz und Heinrich: Neurolepsie und Schizophrenie,Thieme 1962

27 Farberow, N.L., E.S.Shneidman, C.V.Leonard: Suicide: Evaluation and treatment of suicide risk among schizophrenic patients in psychiatric hospital. VA Med.Bull, MB-8, Washington, DC, 1962

28 Faucett, R.L.: Induced depressions: pharmacologic effects. Am.J.Psychiat.115: 247-248 (1958)
29 Faucett, R.L., E.M.Litin, R.W.P.Achor: Neuropharmacologic action of rauwolfia compounds and its psychodynamic implications. AMA Arch.Neurol.Psychiat.77: 513-518 (1957)
30 Fellner, C.H.: A clinical note on drug induced depression. Am.J.Psychiat.115: 547-548 (1958)
31 Floru, L., K.Heinrich, F.Wittek: The problem of post-psychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction. Int.Pharmacopsychiat.1o: 23o-239 (1975)
32 Floru, L., H.-J.Haase: Die Langzeitneuroleptika Fluphenazinonanthat und Fluphenazin-decanoat, Überblick unter besonderer Berücksichtigung des Auslands. In Heinrich: Neuroleptische Dauer- und Depottherapie in der Psychiatrie, Schneztor, Konstanz 1969
33 Floru, L., K.Zurborn: Stationäre Erfahrung mit einem neuen oralen Langzeitneuroleptikum - Penfluridol - in der Behandlung schizophrener Patienten. Med.Welt 15: 6oo-6o3 (1973)
34 Floru, L.: Aspekte der Langzeitneuroleptika-Behandlung - geschichtlicher und Literaturüberblick - eigene Erfahrungen mit Fluspirilene und Penfluridol. In Solms-Rödelheim und Gross: Probleme der Langzeitherapie mit Depotneuroleptika, Facultas, Wien 1975
35 Floru, L.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antidepressivum Maprotilin: Med.Welt 24: 1283-1286 (1973)
36 Frohman, D.P.: Drug-induced depression. J.Lancet 79: 121-123 (1959)
37 Gayral, L., P.Robert, CL.Bardis, J.Turnin Ann.Med.-Psychol.12o: 3o8 (1962)
38 Gerle, B.: Clinical observations of the side-effects of Haloperidol. Acta Psychiat.Scand.4o: 65-76 (1964)
39 Glatzel, J.: Symptomwandel unter Neuroleptikatherapie. Arch.Psychiat.Nervenkrankh.2o9: 87-1oo (1967)
4o Gottfries, C.G.: Clinical studies with flupenthixol-decanoate as long-term neurolepticum. Nord.psykiat.25: 4-13 (1971)
41 Gross, H., E.Kaltenbrück: Klinische Erfahrungen mit Flupenthixol-Dekanoat bei chronischen Psychosen. Wien.Klin.Wschr. 84: 8o-84 (1972)
42 Gross, H., E.Kaltenbrück: Psychopharmaka. Facultas, Wien 1967

43 Gruhle, H.W.: Die Psychologie der Dementia praecox. Z.Neur.78: 454-471 (1922)

44 Grüter, W.: In: Depressive Zustände (von P.Kielholz herausgeg.) Internat.Symposium St.Moritz, Verlag Hans Huber 1972

45 Haase, H.J., D.Fischer, L.Floru, Th.Frank, K.Joseph, M.Knaack, W.Mohr, H.Richter-Peill, A.Steuer, G.Wahl, G.Waltenbusch, R.Zuborn: Zum gegenwärtigen Stand der Behandlung mit Langzeitneuroleptika unter besonderer Berücksichtigung von Fluspirilene und Penfluridol. Nervenarzt 42: 632-637 (1971)

46 Haase, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. 3rd ed. (Schattauer, Stuttgart 1972)

47 Haase, H.-J.: Neuroleptika in der ambulanten Praxis. Dt.Ärzteblatt 63: 415-42o (1966)

48 Hall, P., J.Colemann: Flupenthixol in the treatment of schizophrenia.Corr.Br.J.Psychiat.12o: 241-242 (1972)

49 Hall, P., J.Colemann: Studies in chronic schizophrenics with long-term flupenthixol. Br.J.Psychiat.122: 566-572 (1973)

5o Hamilton, M.: A ratingscale for depression. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.23: 56-63

51 Hamilton, M.: Clinical Trials Journal 2: 158 (1965)

52 Heinrich, K.: Das Postremissive Erschöpfungssyndrom als multikonditionale depressive Reaktionsform Schizophrener.

53 Heinrich, K.: Zur Bedeutung der thymoleptischen Stimulation für die Psychopathologie endogener Psychosen. Proceedings of the Vth International Congress of the CINP. Amsterdam 1967

54 Heinrich, K.: über psychotische Gestimmtheiten. In: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Hrsg.von H.Kranz und K.Heinrich. Thieme, Stuttgart 1967

55 Heinrich, K.: Zur Bedeutung des postremissiven Erschöpfungs-Syndroms für die Rehabilitation Schizophrener. Nervenarzt 38: 487 (1967)

56 Heinrich, K.: Zur Symptomprovokation in der Therapie der Schizophrenie.

57 Heinrich, K.: Die gezielte Symptomprovokation mit monoaminoxydasehemmenden Substanzen in Diagnostik und Therapie schizo. phrener Psychosen. Der Nervenarzt 31: 5o7-511 (196o)

58 Heinrich, K.: Zur psychischen Situation schizophrener Kranker in der psychiatrischen Rehabilitation. Prax.Psychother.12: 154-158 (1967)

59 Heinrich, K.: Über Grundlagen und Indikationen der psychiatrischen Pharmakotherapie. Therapiewoche 6: 4i2-4o8 (1971)

6o Heinrich, K.: Leitlinien der Thymolepsie. Nervenarzt 3o: 35o-353 (1965)

61 Heinrich, K.: Psychopharmaka in Klinik und Praxis. Thieme 1976

62 Heinrich, K.: Zur Bedeutung des Depot-Neuroleptikums Fluphenazin-Dekanoat für die Therapie schizophrener Psychosen. Arzneimittel-Forsch.19: 5o2-5o3 (1969)

63 Heinrich, K.: Problems of long-term neurolepsy in schizophrenia. Report Erewan, USSR, 1973 (not printed)

64 Heinrich, K., R.Baer: Zur depot-neuroleptischen Therapie Schizophrener in der klinischen Ambulanz. In: Heinrich: Neuroleptische Dauer- und Depottherapie in der Psychiatrie. Schnetztor, Konstanz 1969

65Helmchen, H., H.Hippius: Erscheinungsweise depressiver Syndrome unter der Therapie mit Neuroleptika. In: Heinrich, K., Pharmakopsychiatrische Probl.in Klinik und Praxis, Schattauer 1969

66 Helmchen, H., H.Hippius: Depressive Syndrome im Verlauf neuroleptischer Therapie. Nervenarzt 38: 455-458 (1967)

67 Helmchen, H., H.Hippius: Psychische Nebenwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: H.Kranz und K.Heinrich, Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, 29-4o, Thieme, Stuttgart 1964

68 Helmchen, H., H.Hippius: Die unerwünschten Wirkungen der Psychopharmaka. Internist 8: 336-343 (1967)

69 Helmchen, H., H.Hippius: Pharmakogene Depressionen. In: Hippius und Selbach, Das depressive Syndrom. Urban & Schwarzenberg, München 1969

7o Hippius, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. Internist 1: 453 (196o)

71 Hippius, H., H.Selbach: Zur medikamentösen Dauertherapie bei Psychosen. Med.exp.5: 298-3o5 (1961)

72 Hirschberger, E.: Zum Problem pharmakogener Depressionen unter Langzeitneuroleptika. Dt.Ärzteblatt 12: 87o (1974)

73 Hoff, H.: The side effects of neuroleptics as a source of diagnostic errors. L'encephale 53: 165-169 (1964)

74 Holmes, Th.H., R.H.Rahe: The social readjustment rating scale. J.Psychosom.Res.11: 213-218 (1967)
75 Huber, G.: Symptomwandel der Psychosen u.Pharmakopsychiatrie. In: Kranz und Heinrich: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Thieme, Stuttgart 1967
76 Huber, G.: Grenzen der psychiatrischen Pharmakotherapie bei der Behandlung chronisch Schizophrener.
77 Hussar, A.E.: Effect of tranquilizers on medical morbidity and mortality in mental hospital. JAMA 179: 682-686 (1962)
78 Immich: Grundlegende Probleme der Antidepressiva-Prüfung. Arzneim.-Forsch.21: 644 f.f. (1971)
79 Jacob, H.: Stumme Symptome und Symptomverschmelzung bei endogenen Psychosen. Fortschr.Neurol.Psychiat.32: 188-194 (1964)
80 Janke, W., G.Erdmann, L.Suschka: Krisensituations-Fragebogen KSF. Psychol. Institut der Universität Düsseldorf (1973)
81 Janke, W., P.Dietsch: Depressions-Selbstbeurteilungsbogen DS8. Psych.Institut der Universität Düsseldorf 1969
82 Janzarik, W.: Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. Springer 1959
83 Jensen, K.: Depression in patients treated with reserpine for arterial hypertension. Acta Psychiat. Scand.34: 195-204 (1959)
84 Jost, F.: Die Behandlung der Depression mit Anafranil. Praxis 58: 1133-1139 (1969)
85 Jovanović, U.J., B.Tan-El: The Effect of Compound Ciba 34, 276-Ba on the Cortical Electro-Encephalogramm of Healthy Persons. Europ.Neurol.4: 39-56 (1970)
86 Koutsky, C.D., J.E.Mulvahill, M.W.Orbruch: Danger of depression associated with rauwolfia Therapy. J.Lancet 82: 346-349 (1962)
87 Kielholz, P.: Die larvierte Depression (Huber, Bern 1973)
88 Kranz, H.: Depressionen - Ein Leitfaden für die Praxis. Werk-Verlag, München 1970
89 Labhardt, F.: Die schizophrenieähnlichen Emotionspsychosen. Monogr.Neurol.Psychiat.(Berlin) 102:1-103 (1963)
90 Lambert, P.A., J.Midenet: Substances neuroleptiques de longue durée. Therapie 28: 561-580 (1973)

91 Malm, U.: Intramuscular long-acting fluphenazine in the treatment of schizophrenia. Acta psychiat.scand.46: 225-237 (197o)

92 Maitre, L., M.Staehelin, H.J.Bein: Blockade of noradrenaline uptake by 34276-Ba, a new antidepressant drug (Maprotilin) Biochem.Pharmacol.2o: 2169-2186 (1971)

93 Marhold, J., J.Zimanova, M.Lachmann u.a.(Activ.nerv. sup.Praha 16: 3 (1974)

94 Matussek, N.: Vortrag über biochemische Wirkungen von Antidepressiva (nicht veröffentlicht)

95 Meyendorf, R.: Behandlung neurotischer Depressionen mit Antidepressiva. Pharmakopsychiat.Neuro-Psychopharm.4: 318-332 (1971)

96 Meyer, H.-H.: Cyclothyme Wellen in schizophrenen Psychosen. Zbl.ges.Neurol.Psychiat.1o8: 314 (195o)

97 Müller, H.: Zum Problem pharmakogener Depressionen unter Langzeitneuroleptika (letter).Dt.Ärztebl.38: 2456 (1973)

98 Petrilowitsch, N., K.Heinrich: Zur klinischen Differenzierung endogen depressiver Erkrankungen. Arch.Psychiat.Nerv. Krank.2o2: (1961)

99 Pinto, O.,de S., S.P.Afeiche, E.Bartholini, P.Loustalot: Internat.Erfahrungen mit Ludiomil. In: P.Kielholz (Hrsg.) Depressive Zustände. (Verlag Hans Huber, Stuttgart 1972)

1oo Raskin, D.E.: Masked depression in chronic schizophrenia. Psychiatr.Q 44: 575-582 (197o)

1o1 Reale, A.; M.Motolese in: Depressive Illness-Diagnosis, Assessment, Treatment (Kielholz). Hans Huber, Bern 1972, P.161

1o2 Riess, W.u.a.: The pharmacokinetic properties of maprotiline (Ludiomil) in man.J.Int.Med.Res.3: 16-41 (1975)

1o3 Scharfetter, Chr.: Das AMP-System (Springer, Berlin 1971)

1o4 Schmitt, W.: Zur Frage des psychopathologischen Strukturwandels pharmakotherapierter endogener Psychosen. In: Kranz und Heinrich: Pharmakopsychiatrie u.Psychopathologie (Thieme, Stuttgart 1967)

1o5 Schulte, W.: Gefahren extremer Pharmakotherapie in der Psychiatrie. In: Kranz und Heinrich: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie (Thieme, Stuttgart 1967)

1o6 Shanfield, M.D., G.J.Tucker, M.Harrow, Th.Detre: The schizophrenic patient and depressive Symptomatology. J.Nerv.Ment.Dis.151: 2o3-21o (197o)

1o7 Siegel, S.: Nichtparametrische statistische Methoden. Fachbuchhandl.für Psychologie, Verlagsabteilung, Frankfurt (1976)

1o8 Simonson, M.: Phenothiazine depressive reaction. J.Neuropsychiat.5: 259-265 (1964)

1o9 Sonne, L.M.: Long-term treatment with flupenthixol-decanoate I. Nord.psykiat.2o: 322-324 (1967)

11o Sonne, L.M.: Long-term treatment with flupenthixol-decanoate II. Nord.psykiat.21: 447-449 (1967)

111 Steinberg, M., R.Green, J.Durell: Depression occuring during the Course of recovery from schizophrenia. Amer.J.-Psychiat.124: 699-7o2 (1967)

112 Thome, R., Wagner, G.: Dokumentation, Datenverarbeitung und Statistik in der Medizin.UTB Schattauer 1975

113 Volmat, R.: Les dépressions au cours des traitemens á haolperidol. In Symposium on Toxicité et effets secondaires des Médicaments psychotropes, Europ.Soc.Study Drug Toxic, Inst.Pasteur, Paris 1967

114 Waldmeier, P.C., L.Maitre, P.Baumann, P.M.Greengrass: Effects of clomipramine and other tricyclic antidepressants on biogenic amine uptake and turnover. Postgraduate Medical Journal 52: 33-39 (1976)

115 Weitbrecht, H.J. Depressive und manische endogene Psychosen. In: Grühle u.a. Psychiatrie der Gegenwart Vol.II (Springer, Berlin 196o)

116 Weitbrecht, H.J.: Zur Psychopathologie der sogenannten Erschöpfung. Med.Klin.26: 1136-1144 (1959)

Quellennachtrag

14 nicht veröffentlicht

52 veröffentlicht in: Das depressive Syndrom. Hrsg. H. Hippius und H. Helmchen. Urban und Schwarzenberg 1969

76 in: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. Kranz und K. Heinrich. eme, Stuttgart : 167-171 (1964)

Herrn Landesobermedizinalrat Dr.med.L.Floru danke ich für die Überlassung des Themas zu meiner Dissertation und für die Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Ich danke Herrn Diplom-Psychologe R.Mackay für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf.

Lebens- und Bildungsgang

Am 9. Februar 1950 wurde ich in Hagen/Westfalen geboren. Mein Vater, Erich Meier-Böke, war graduierter Maschinenbauingenieur, meine Mutter, Gertrud, geborene Bergemann, Hausfrau.
Ich besuchte die Volksschule von 1957 bis 61, zunächst in Gevelsberg-Vogelsang (Ennepe-Ruhr-Kreis), dann in Hagen. Dort begann auch die Gymnasialausbildung am Humanistischen Albrecht-Dürer-Gymnasium. 1963 wechselte ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Märkische Gymnasium in Schwelm, Ennepe-Ruhr-Kreis. Juni 1969 bestand ich die Reifeprüfung. Juli - September 1969 absolvierte ich ein Praktikum für das geplante Ingenieurstudium im Schwelmer Eisenwerk, immatrikulierte dann im Oktober 69 im Fach Elektrotechnik an der Ruhruniversität Bochum.
1970-1971 : Ausbildung zum Krankenpflegehelfer in Wuppertal-Barmen und praktische Tätigkeit im Stadtkrankenhaus Schwelm. Im April 1971 konnte ich an der Universität Düsseldorf im Fach Medizin immatrikulieren.
1973 heiratete ich meine jetzige Ehefrau, Dorothea, geborene Suttor aus Rottal-Inn, Krankenschwester. Wir bekamen am 20.4.74 unseren Sohn Tim, am 27.12.75 unsere Tochter Mila. Im Dezember 1976 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Düsseldorf, absolvierte dann von Februar 1977 bis 1978 die Medizinalassistentenzeit im Stadtkrankenhaus Kempten/Allgäu.
Seit Juli 1978 befinde ich mich in Weiterbildung zum Neurologen und Psychiater am Bezirkskrankenhaus Kaufbeuren.

Kaufbeuren, im April 1981

gez.

Erhard Meier-Böke